

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

79

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PAUL BELLETOILLE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Rouen le 1^{er} Mars 1907

LA NÉGATIVATION
DE LA CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE

ESSAIS DE RÉACTIVATION PAR L'HISTAMINE

Président : R. DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

PAUL BELLETOILLE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Rouen le 1^{er} Mars 1907

LA NÉGATIVATION
DE LA CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE

ESSAIS DE RÉACTIVATION PAR L'HISTAMINE

Président : R. DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N...
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	LACOMME Obstétrique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	LANTUEJOUL ... Obstétrique.
BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
BERNARD Étienne Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) .. Hydrologie.	LEMAIRE Pathologie expérimentale
BOULIN Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BULLIARD..... Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
CATHALA Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
CHEVALLIER ... Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
COSTE Pathologie médicale.	MOLLARET Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.	MOREAU Pathologie médicale.
FEY Urologie.	MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
FUNCK Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
GALLIARD..... Parasitologie.	OBERLING..... Anatomie pathologique.
GASTINEL Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
GAYET. Physiologie.	PORTES Obstétrique.
DE GENNES Pathologie médicale.	RENARD Ophtalmologie.
GIROUD Histologie.	RICHT Physiologie.
HAGUENAU Pathologie médicale.	SANNIÉ..... Chimie biologique.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	SÈNEQUE..... Pathologie chirurgicale.
HAZARD Pharmacologie.	TROISIER Pathologie expérimentale
HUGUENIN Anatomie pathologique	TURPIN Pathologie médicale.
JOANNON Hygiène.	VIGNES Obstétrique.
	WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX..... Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	PHILIBERT Bactériologie.
GUÉNIOT..... Obstétrique.	VAUDESCAL Obstétrique.
LARDENNOIS.. Pathologie chirurgicale.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ.....	
PASTEUR - VALLÉRY - RADOT.....		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérôld

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN HUBER

Médecin de l'Hôpital Hérôld

Qui nous à inspiré ce travail.

En témoignage de notre respectueux dévouement et de notre profonde reconnaissance pour la sollicitude qu'il nous a toujours montrée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES FLORAND

Médecin assistant de l'Hôpital Hérold

*Qui nous a fait profiter de son
précieux enseignement.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre très sincère grati-
tude.*

1

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-A. LIÈVRE

Ancien chef de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*En remerciements pour les con-
seils qu'il nous a donnés et sa bien-
veillance à notre égard.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE ROUEN

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PETIT

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. DÉVÉ

Médecin des Hôpitaux

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VAL-
LERY-RADOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. FAURE.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHET.

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HUBER.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RAVINA

Accoucheur des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR E. DOUAY

Chef des Travaux Gynécologiques à la Faculté /

A MONSIEUR LE DOCTEUR S. DE SÈZE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE-BOURGEOIS

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR S. THIEFFRY

Médecin assistant de l'Hôpital Ambroise-Paré

INTRODUCTION

En 1903, Von PIRQUET fut amené à considérer les réactions des tuberculeux à la tuberculine comme des phénomènes de sensibilisation auquel il donna le nom d'*allergie*. La conception de ces faits est très discutée. M. Robert DEBRÉ, se basant uniquement sur des caractères objectifs, la définit ainsi : « Est en état d'allergie un organisme qui réagit à la pénétration seconde d'un antigène d'origine microbienne ou plus généralement protidique, d'une façon différente de celle dont il a réagi à la première pénétration. »

Cette découverte de l'allergie tuberculinique est résumée par les faits suivants : si à un sujet, infecté par le bacille tuberculeux, on fait une injection sous-cutanée de tuberculine, cette sensibilité spéciale se traduit par trois effets distincts :

1^o Général : fièvre, céphalée, nausées.

2^o Focal : réaction inflammatoire au niveau des foyers bacillaires.

3^o Local : réaction inflammatoire au niveau de la piquûre.

Ces effets ne se produisent que chez les sujets tuberculisés, et ne peuvent se produire, même chez un sujet porteur de bacilles de Koch, avec des poisons autres que la tuberculine.

L'importance de ces faits pour le diagnostic de l'infection bacillaire est manifeste ; mais la méthode hypodermique présentait trop de danger, quant aux réactions générales et focales. C'est alors que Von PIRQUET, en 1907, voulant limiter à la peau l'action de la tuberculine, proposa de remplacer les injections hypodermiques par un dépôt de tuberculine sur une excoriation du derme : c'est la méthode de la cuti-réaction dont les effets sont uniquement locaux et qui constitue par conséquent une méthode objective et absolument inoffensive.

Von PIRQUET la pratiquait par simple piquûre de la peau avec son perforateur spécial. Actuellement, cette méthode a fait place à la scarification légère avec un vaccino-stylet. Rappelons la technique employée le plus couramment à l'heure actuelle : en un point quelconque des téguments, non exposé à la lumière, de préférence à la partie supérieure de la face externe du bras, on fait, à cinq centimètres l'une de l'autre, deux scarifications linéaires longues de cinq millimètres environ ; ces scarifications doivent être très superficielles, elles ne doivent pas saigner. Sur l'inférieure, on dépose une goutte de *tuberculine brute de l'Institut Pasteur*, qu'on fait pénétrer par un léger grattage, et qu'on laisse sécher pendant cinq minutes. L'autre scarification sert de témoin. Il est inutile de

recouvrir d'un pansement. Il est peut-être préférable, ainsi que le conseillent plusieurs auteurs, de déposer au préalable la gouttelette de tuberculine, et de scarifier au travers de celle-ci ; c'est ainsi que nous procédons personnellement.

La lecture de la réaction devra se faire 48 heures plus tard, date à laquelle la majorité des cuti-réactions atteignent leur maximum ; d'autre part, à ce moment, les réactions locales déterminées par le traumatisme aussi bien au niveau de l'épreuve qu'à l'endroit du témoin, se sont dissipées, et c'est le moment le plus favorable pour apprécier les résultats. Il faut cependant savoir que certaines réactions atteignent leur maximum en 30 heures, d'autres en trois jours ; il est des cuti-réactions tardives, dont l'achèvement exige quatre jours. Ces faits sont rares.

Deux cas sont à considérer :

1^o Les deux scarifications sont identiques, il n'y a aucun signe d'inflammation, ni érythème, ni induration : *la cuti-réaction est négative.*

2^o La scarification sur laquelle a été déposée la tuberculine est entourée d'une aréole congestive plus ou moins large, et surtout la palpation montre l'existence à son niveau d'une infiltration dermique, d'une induration qui constitue le meilleur signe. La scarification témoin ne présente ni aréole rouge, ni papule : *la cuti-réaction est positive.*

En Norvège et en France, la cuti-réaction de PIRQUET est habituellement dite positive quand l'induration dépasse deux millimètres après 48 heures. Il

y a ainsi une zone douteuse, de zéro à deux millimètres, pour laquelle il convient de recommencer la cuti-réaction. La macule peut se soulever, formant une papule, et dans certains cas prendre l'aspect phlycténoïde. Ce n'est que rarement que peuvent se voir des lésions nécrotiques.

La réaction atteint son acmé vers la 48^e heure, puis la papule s'affaisse, l'induration diminue, une desquamation s'ensuit souvent ; en dernier lieu la macule rouge foncé devient brunâtre, persiste pendant deux ou trois semaines, quelquefois plus, et finalement disparaît.

Quant aux fausses réactions, elles disparaissent rapidement, ne laissant pas plus de traces que la scarification-témoin, car, comme le dit USTVEDT, la réaction à la tuberculine est une réaction spécifique, elle se différencie des réactions non spécifiques par la lenteur de son évolution.

Cette question de la spécificité des tests tuberculiniques a d'ailleurs été très discutée ; pratiquement, cette spécificité est suffisante pour permettre de distinguer un sujet non tuberculisé, qui ne réagira pas, d'un sujet porteur de bacilles tuberculeux, allergique, qui présentera une cuti-réaction nettement positive.

Deux éventualités sont donc possibles :

1^o *La cuti-réaction est positive* : on peut affirmer que le sujet est infecté par le bacille tuberculeux, qu'il est allergique ; mais elle ne donne par elle-même aucune indication pour savoir s'il s'agit d'une tuberculose évolutive ou latente, localisée ou disséminée. Il

faut savoir aussi que les bacilles peuvent provenir d'une vaccination par le B. C. G., ce vaccin provoquant, en effet, dans un certain nombre de cas la sensibilité cutanée à la tuberculine.

2° *La cuti-réaction est négative* : son interprétation est alors plus délicate ; le sujet est dit « anergique ».

Dans la grande majorité des cas, elle signifie que le sujet est « neuf », indemne de toute infection tuberculeuse. Mais il existe des conditions, où des individus, porteurs de bacilles tuberculeux, présentent une cuti-réaction négative :

a) Le sujet peut être en pleine période anté-allergique, véritable période d'incubation tuberculeuse, commençant au moment du contact infectant, durant en moyenne de 2 mois $1/2$ à 3 mois ; et se terminant à l'apparition de l'allergie.

b) Chez certains sujets tuberculisés, la cuti-réaction peut manquer de sensibilité : il faut la répéter plusieurs fois, à huit jours d'intervalle avant qu'elle devienne positive. Parfois même la cuti-réaction restant négative, seule l'intradermo-réaction apporte la preuve de la tuberculisation. C'est pourquoi certains auteurs avant de déclarer un individu indemne de bacilles, devant une réaction tuberculinique négative, exigent que deux épreuves tuberculiniques au moins, séparées de huit jours au minimum, soient demeurées négatives.

c) Enfin au cours de certaines maladies, de certains états physiologiques, de la tuberculose elle-même, la cuti-réaction peut devenir négative chez un

sujet ayant présenté antérieurement une cuti-réaction positive : ce sont ces faits, qu'à l'instigation de notre maître M. le Docteur Julien HUBER et de M. le Docteur J.-A. LIÈVRE, nous nous sommes proposé d'étudier en détail.

Dans la première partie, nous étudierons les différents facteurs capables de négativer la cuti-réaction d'un sujet allergique ; nous grouperons ces facteurs en trois chapitres : facteurs généraux, facteurs locaux, différentes formes de la tuberculose. Cette première partie est donc essentiellement une revue générale ; nous aurons toutefois l'occasion d'y citer quelques observations personnelles concernant la tuberculose évolutive et recueillies dans le service de notre Maître M. le Docteur Julien HUBER à l'Hôpital Hérold.

Dans la deuxième partie, nous envisagerons la question si discutée de savoir s'il est possible de rendre positives par l'emploi de l'histamine les cuti-réactions devenues négatives, et nous apporterons à ce sujet les résultats de nos recherches personnelles.

PREMIÈRE PARTIE

FACTEURS DE NÉGATIVATION
DE LA CUTI-RÉACTION
CHEZ LE SUJET ALLERGIQUE

C'est au cours des maladies infectieuses que le phénomène de l'extinction de la cuti-réaction, chez un sujet antérieurement allergique, fut mis en évidence. En septembre 1907, au Congrès de médecine de Budapest, PREISICH le premier montra que les sujets allergiques présentent une cuti-réaction négative lorsqu'ils sont atteints de rougeole. Cette étude fut ensuite reprise et confirmée par Von PIRQUET, ainsi que par de nombreux auteurs. Puis le phénomène fut recherché dans d'autres maladies infectieuses ainsi que dans de nombreux états pathologiques que nous allons étudier.

CHAPITRE I

FACTEURS GÉNÉRAUX

LES MALADIES INFECTIEUSES

La rougeole. — Comme nous venons de le voir, c'est PREISICH puis von PIRQUET qui, en 1907, mirent en évidence la disparition transitoire de la faculté de réagir à la tuberculine introduite dans le derme par scarification chez les enfants tuberculisés atteints de rougeole : la cuti-réaction s'efface vers le début de l'exanthème, reste négative pendant une semaine environ, et réapparaît ensuite. Ces faits furent retrouvés par de nombreux auteurs parmi lesquels TEISSIER et LÉON-KINDBERG, MANTOUX et HARVIER qui étudièrent l'anergie au moyen de l'intradermo-réaction, LESNÉ et COFFIN, Robert DEBRÉ et M^{me} PAPP, LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, NOBÉCOURT, LIÈGE et M^{lle} HERR, LEREBoullet et BAIZE.

Parmi tous ces travaux, de nombreux furent consacrés à l'interprétation du phénomène dans ses rapports avec l'immunité, délaissant l'observation

des faits en eux-mêmes. Ce sont ces faits que nous commencerons par exposer.

Quelle est la fréquence de la disparition de la cuti-réaction au cours de la Rougeole ?

MOLTSCHANOFF la considère comme constante (dans 100 % des cas).

LESNÉ et COFFIN n'admettent pas la constance de ce phénomène, et rapportent les cas de deux enfants âgés de quatre et sept ans chez lesquels la cuti-réaction est restée faiblement positive pendant l'éruption.

DÉBRÉ et M^{me} PAPP ont observé, sur 37 enfants allergiques, 3 sujets chez qui la cuti-réaction est restée positive pendant toute la durée de la rougeole (soit une proportion de 8 %), mais en se développant beaucoup plus lentement que chez le sujet normal.

LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA notent la persistance de la positivité 2 fois sur 16 enfants allergiques.

NOBÉCOURT, LIÈGE et M^{lle} HERR la trouvent 8 fois sur 44 cas observés, soit une proportion de 18,18%.

Enfin, LEREBoullet et BAIZE ont observé la persistance des cuti-réactions positives pendant toute la durée de la rougeole seulement 2 fois sur 16 enfants allergiques, et font remarquer que dans ces 2 cas, il s'agissait de rougeoles légères et peu fébriles.

Signalons de plus que la cuti-réaction peut rester positive au cours des rougeoles modifiées par l'injection préalable de sérum de convalescent.

Au total, on peut donc dire que la négativation de la cuti-réaction positive à la tuberculine est très

habituelle, mais non constante au cours de la rougeole.

Date et mode de disparition de la cuti-réaction

La cuti-réaction devient négative pendant la période d'invasion de la rougeole, le plus souvent vers le 13^e jour après la contagion, à la fin de la période d'invasion.

LEREBOULLET et BAIZE, en effet, par l'étude de 12 enfants qu'ils ont pu suivre depuis le moment du contage ont trouvé que : 9 fois cette disparition a précédé l'éruption de 24 à 36 heures ; 2 fois elle s'est faite le premier jour de l'exanthème ; une fois le 3^e jour de l'exanthème. Ce dernier cas a été signalé également une fois par DEBRÉ et M^{me} PAPP. Rarement elle est plus précoce, pouvant se faire 4 jours avant le début de l'exanthème (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA).

Les observations des auteurs montrent qu'en général, si la cuti-réaction peut encore être positive pendant la période d'invasion, elle est négative le premier jour de l'éruption. Von PIRQUET avait lui-même signalé, par l'observation de trois cas, que la négativation se faisait nettement avant la période d'éruption.

Le mode de disparition paraît assez variable. Tantôt elle se fait brusquement, la réaction nettement positive la veille, devenant franchement négative le lendemain, sans aucune transition de réaction faible

ou douteuse (LEREBOULLET et BAIZE, DEBRÉ et Mme PAPP). Tantôt, elle se fait progressivement, la réaction d'abord très forte, papuleuse ou vésiculeuse, devenant le lendemain simplement maculeuse ou même douteuse, et finalement négative le surlendemain (LEREBOULLET et BAIZE, VON PIRQUET).

Date et mode de réapparition de la cuti-réaction

Après avoir ainsi disparu à la fin de la période d'invasion, la faculté de réagir à la tuberculine va renaître au bout d'un temps variable.

En règle générale, la cuti-réaction ne réapparaît jamais avant le 4^e jour de l'éruption (VON PIRQUET; DEBRÉ et Mme PAPP); exceptionnellement, cette réapparition se produit avant (le 3^e jour de l'éruption chez deux malades, LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA).

Dans la majorité des cas, la durée habituelle de l'anergie morbillieuse semble être d'une semaine environ comme le prouvent les statistiques suivantes : 5 à 7 jours dans plus de la moitié des cas (DEBRÉ et Mme PAPP), 5 à 8 jours dans 80 % des cas (VON PIRQUET), 5 à 10 jours dans la moitié des cas (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA).

La réapparition de la cuti-réaction peut cependant se montrer plus tard que le 7^e jour de l'éruption et atteindre le 13^e jour. Beaucoup plus rarement, elle se fait attendre plus longtemps : jusqu'au 22^e jour et même jusqu'à 4 mois dans 2 cas (DEBRÉ), jusqu'aux 29^e et 30^e jours (NOBÉCOURT, LIÈGE, et

Mlle HERR), jusqu'à 2 mois (LEREBOULLET et BAIZE).

Quant au mode de réapparition de la faculté de réagir à la tuberculine, il se fait toujours progressivement (DEBRÉ et Mme PAPP, LEREBOULLET et BAIZE). Schématiquement, les faits se présentent ainsi : une première cuti-réaction est négative, une deuxième douteuse, une troisième maculeuse, une quatrième papuleuse, une cinquième vésiculeuse. Cette progression peut être plus lente, tout en gardant le même type, chaque stade (douteux, maculeux, etc.) persistant 2 jours par exemple.

A ce propos, certains font remarquer à juste titre que, si la réapparition progressive de la positivité des cuti-réactions est due avant tout à la réapparition progressive de l'allergie, il faut aussi faire jouer un rôle à la répétition des cuti-réactions en série rapprochée, tous les jours ou deux jours dans le cas présent. Une première cuti-réaction négative peut, en effet, devenir positive au moment où la 2^e réaction donne un résultat positif, une première cuti-réaction positive peut s'accroître et s'intensifier au moment où la 2^e devient positive. D'autre part, une nouvelle série de cuti-réactions pratiquées 2 à 3 mois après la série faite dans le décours de la rougeole, présente sa première cuti-réaction plus faible que la dernière cuti-réaction de la série faite dans le décours de la rougeole. Les cuti-réactions faites chaque jour dans le décours de la rougeole ont donc provisoirement exagéré la faculté de réagir à la tuberculine introduite dans le derme ; si, avant l'apparition de l'éruption,

ce phénomène s'oppose à l'influence de la rougeole qui tend à faire disparaître la cuti-réaction, au cours de la convalescence au contraire ce phénomène joue dans le même sens que la réapparition naturelle et spontanée de l'allergie (DEBRÉ et M^{me} PAPP).

En résumé, la positivité de la cuti-réaction disparaît généralement à la fin de la période d'invasion, avant l'éruption, exceptionnellement dans les premiers jours de l'éruption, et reparait en règle une semaine au plus après le début de l'éruption, exceptionnellement plusieurs semaines ou même plusieurs mois.

*Facteurs influençant la disparition
de la faculté de réagir à la tuberculine*

Certains auteurs (DEBRÉ et M^{me} PAPP) se sont demandé quelles influences pouvaient régir la négativation de la cuti-réaction. Ils ont d'abord mis en évidence que le caractère évolutif ou latent de la tuberculose ne présentait aucune importance notable. Dans les deux cas, la disparition de la positivité des cuti-réactions est identique dans sa rapidité ; dans les deux cas la cuti-réaction peut rester positive pendant toute la durée de la rougeole ; dans les deux cas enfin, la réapparition de la faculté de réagir se fait dans le même temps. Par contre, dans la tuberculose évolutive, les cuti-réactions reprennent moins rapidement

une grande intensité que dans la tuberculose latente où elles peuvent être papulo-vésiculeuses d'une façon très précoce.

Bien au contraire, il semble que la négativation de la cuti-réaction et sa durée soient en rapport avec la gravité de la rougeole (DEBRÉ et M^{me} PAPP, LEREBoullet et BAIZE) : la cuti-réaction est négative au cours d'une rougeole se traduisant par une fièvre élevée et un exanthème intense ; par contre, elle peut rester positive au cours d'une rougeole peu fébrile dont l'exanthème est discret, de même qu'au cours d'une rougeole atténuée par une injection préalable de sérum de convalescent. Ces faits semblent bien démontrer que la persistance de la faculté de réagir à la tuberculine au cours d'une rougeole est due au caractère peu fébrile, à la discrétion de l'éruption, enfin, à la bénignité de la rougeole.

*Cette anergie morbillieuse est-elle le témoin
d'une action phthisiogène de la rougeole ?*

Nous abordons là le délicat problème des rapports de la rougeole et de la tuberculose. Ce problème a été très discuté et soulève encore de nombreuses controverses.

Depuis fort longtemps, le rôle phthisiogène de la rougeole était admis par la plupart des cliniciens (GUERSANT, ANDRAL, RILLIET et BARTHEZ, TROUSSEAU, GRANCHER, V. HUTINEL, etc.). Et suivant la conception de Von PIRQUET, la négativation de la

cuti-réaction tuberculinique au cours de la rougeole semble être un argument biologique en faveur de ce rôle. Von PIRQUET avait, en effet, soulevé l'hypothèse suivante : le sujet allergique forme des ergines, c'est-à-dire des anticorps, dont le témoin est constitué par la positivité de la cuti-réaction tuberculinique. La rougeole absorberait les ergines, ce fait se traduisant par la négativation de la cuti-réaction, c'est-à-dire par une diminution ou même une suppression temporaire de l'allergie. C'est ce fait que PIRQUET dénommait l'*anergie*, traduisant une véritable déficience des défenses de l'organisme vis-à-vis des processus tuberculeux ; il considérait donc l'allergie comme un témoin d'immunité.

D'autres, partisans également de l'action phtisogène de la rougeole (LEREBoullet et BAIZE), se rallient à cette opinion classique et voient dans la négativation passagère de la cuti-réaction au cours de la rougeole, la preuve d'un fléchissement temporaire de l'état allergique. Mais ils ne pensent pas que cette anergie suffise à expliquer la dissémination des bacilles dans l'organisme, et croient qu'un facteur local intervient alors : l'inflammation catarrhale des voies respiratoires tenant sous sa dépendance l'engorgement et la congestion des ganglions correspondants, en particulier trachéo-bronchiques (V. HUTINEL, NOBÉCOURT).

Mais récemment, ce rôle phtisogène de la rougeole fut très discuté. BERGOFF, BEISKEN, NOEGGERATH, EPSTEIN, et en France, RIBADEAU-DUMAS, LESNÉ,

Robert DEBRÉ et ses élèves, en particulier CHOFFÉ dans sa thèse, déclarent que l'éclosion ou l'aggravation d'une tuberculose après la rougeole constituent une éventualité très rare. Pour ces auteurs, aucun rapprochement ne peut être fait entre la soi-disant action phthisiogène de la rougeole et l'extinction temporaire de la cuti-réaction. D'autre part, il n'y a pas véritablement anergie générale à la tuberculine. La rougeole exerce une sorte de rôle d'arrêt transitoire sur différentes réactions morbides ; la disparition temporaire d'une cuti-réaction positive ne constituerait donc qu'un exemple de ce phénomène général, et serait due à un processus d'inhibition locale cutanée provoquée par l'éruption elle-même (DEBRÉ).

À l'appui de cette hypothèse, nous rappelons les travaux de PARAF et MORHANGE qui ont montré que la cuti-réaction réapparaît d'abord sur la portion des téguments abandonnée plus vite par l'éruption.

La coqueluche. — Si la disparition de la cuti-réaction à la tuberculine au cours de la rougeole constitue un fait habituel admis par la plupart des auteurs, il n'en est pas de même en ce qui concerne la coqueluche.

La négativation de la cuti-réaction au cours de la coqueluche est considérée comme assez fréquente par de nombreux auteurs. Ce fait semble avoir été signalé pour la première fois par POPPER, puis a été confirmé à maintes reprises. GALLI l'aurait noté chez huit enfants, VARIOT, en 1908, chez un enfant dont l'autopsie

a montré un ganglion caséeux. PAISSEAU et TIXIER en 1912, étudiant les réactions cutanées à la tuberculine au moyen de l'intradermo-réaction, trouvent celle-ci négative au cours d'une coqueluche compliquée de broncho-pneumonie ; elle était positive trois semaines après la disparition des phénomènes aigus. En 1914, SCHLEMMER dans sa thèse, trouve, sur 42 enfants de moins de 5 ans atteints de coqueluche, 28 cuti-réactions négatives, 12 positives, et 2 douteuses, donnant ainsi une proportion de 28,59 % de cuti-réactions positives. NOBÉCOURT en 1922, fit les constatations suivantes : sur 37 coquelucheux, la cuti-réaction fut trouvée négative chez 33 d'entre eux, montrant une proportion de 5,4 % de cuti-réactions positives (les cuti-réactions n'avaient vraisemblablement pas été pratiquées avant la coqueluche). D'autre part, il trouva des lésions tuberculeuses à l'autopsie de 2 enfants ayant succombé à une coqueluche au cours de laquelle les cuti-réactions avaient été négatives. Chez 2 enfants, la cuti-réaction fut pratiquée à plusieurs reprises au cours de la coqueluche : chez l'un, la cuti-réaction positive avant la coqueluche, devint négative le 9^e jour, puis faite de nouveau les 23^e et 33^e jours, elle se montrait positive ; chez l'autre, la cuti-réaction positive au début de la coqueluche, devint négative plus tard, l'enfant succomba peu après à une broncho-pneumonie. NOBÉCOURT considère comme frappante la rareté des cuti-réactions positives au cours de la coqueluche, et pour lui, l'anergie tuberculinique paraît d'autant

plus marquée que la coqueluche est grave et compliquée de broncho-pneumonie.

Mais cette opinion à l'heure actuelle semble contestée. LESNÉ et COFFIN, en 1926, remarquent au contraire qu'une affection comme la coqueluche, qui souvent provoque un réveil de la tuberculose ou une extension des lésions, ne modifie pas une cuti-réaction : ils rapportent le cas d'un enfant atteint de coqueluche, chez qui la cuti-réaction était fortement positive, et cet autre cas d'un enfant présentant une coqueluche très violente, chez lequel la cuti-réaction resta positive jusqu'à la mort. LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, en 1927, pensent que la coqueluche ne semble pas avoir une action anergisante comparable à celle de la rougeole : après avoir pratiqué des cuti-réactions en série sur 45 coquelucheux, ils ont obtenu les résultats suivants : 30 ont toujours réagi négativement, 12 ont toujours réagi positivement, 2 ont eu d'abord 3 cuti-réactions négatives puis une 4^e positive, un a réagi deux fois par une cuti-réaction positive, puis une troisième fois par une cuti-réaction négative. Enfin, LÉON BERNARD, Maurice LAMY et M^{lle} DUMANS, en 1932, affirment que la disparition des réactions cutanées à la tuberculine, si elle a pu être parfois observée, est très loin d'être habituelle : pratiquant des cuti-réactions chaque semaine chez 14 nourrissons ayant réagi positivement avant la coqueluche, chez aucun d'eux ils n'ont vu la cuti-réaction devenir négative pendant la coqueluche ; tout au plus, chez plusieurs, la réaction est-elle devenue tem-

porairement plus faible, sans jamais se montrer au minimum douteuse. Ils en concluent que si le fléchissement de l'état allergique a existé, il n'a pu être que très léger.

De ces opinions quelque peu divergentes, on peut déduire néanmoins avec certitude que la négativation de la cuti-réaction s'observe au cours de la coqueluche, mais qu'elle est loin de présenter la régularité et la constance avec lesquelles elle se manifeste au cours de la rougeole.

L'interprétation de ce phénomène a subi les mêmes discussions que la négativation au cours de la rougeole.

Depuis fort longtemps (et WILLIS qualifiait en 1682 la coqueluche de vestibule de la consommation), la coqueluche est considérée comme jouant un rôle néfaste sur la tuberculose, soit qu'elle réveille une tuberculose latente, soit qu'elle provoque une poussée évolutive grave au cours d'une tuberculose pulmonaire chronique, soit enfin qu'elle provoque une généralisation tuberculeuse. Cette opinion a été affirmée par de nombreux auteurs (à l'étranger, SALGE, PIRQUET, FEER, et en France récemment, V. HUTINEL, LÉGER, WEILL, F. BEZANÇON et S. I. de JONG, NOBÉCOURT, STÉVENIN, BERGERON et BOURGAREL). La plupart d'entre eux, pour expliquer ce rôle phtisio-gène, admettent la théorie de l'anergie, c'est-à-dire d'une baisse de l'immunité antituberculeuse, suivant la conception de Von PIRQUET. Pour NOBÉCOURT, ce rôle anergisant serait renforcé par la coexistence

d'une broncho-pneumonie ; outre l'action générale de la coqueluche, une action locale interviendrait, la congestion des ganglions trachéo-bronchiques due à la coqueluche elle-même et aux infections associées.

Plusieurs auteurs se sont élevés, depuis quelques années, contre cette opinion classique (POSPICHILL, MEYER et BURGHARD, MOSES, BEISKEN, DEBRÉ et ses élèves, MOUISSET, CHOFFÉ, et tout dernièrement LÉON BERNARD, Maurice LAMY et M^{lle} DUMANS). L'influence fâcheuse attribuée à la coqueluche dans le réveil ou l'extension des lésions tuberculeuses de l'enfance leur paraît fortement exagérée. En même temps, la théorie rendant la perte de l'allergie responsable d'une baisse de l'immunité antituberculeuse tend à être abandonnée. Car pour ces auteurs, la disparition de la cuti-réaction au cours de la coqueluche est inconstante, sinon rare, et, existerait-elle que rien ne prouve qu'il s'agisse d'une perte de l'état allergique, cette négativation pouvant constituer un phénomène purement local, cutané, comme nous l'avons vu à propos de la rougeole ; d'autre part, rien ne permet à l'heure actuelle de considérer la perte de l'allergie comme le témoin d'une baisse de l'immunité antituberculeuse ; dans les cas où la coqueluche a aggravé une tuberculose préexistante, ce rôle doit être attribué à des causes plus banales : troubles de la nutrition quand la maladie se prolonge, difficultés d'alimentation dues aux vomissements, surinfection hospitalière (LÉON BERNARD, Maurice LAMY).

La grippe. — L'action de la grippe sur la cuti-réaction à la tuberculine a été étudiée au cours de la pandémie de 1918-1919, et tous les résultats publiés concordent pour montrer que la grippe négative fréquemment la cuti-réaction.

BLOOMFIELD et MATEER ont constaté que, chez les sujets atteints de grippe épidémique, la cuti-réaction était faible ou nulle. BERLINER a observé que les cuti-réactions positives atteignaient chez les grippés la proportion de 49 %, alors que normalement elle serait de 95 %. SCHIFFER a noté 61 cuti-réactions négatives et 3 positives sur 64 enfants atteints de grippe ; ayant revu, pendant leur convalescence, 28 des enfants à cuti-réaction négative, il constata, chez trois d'entre eux l'apparition d'une cuti-réaction positive.

Pour LEREBoullet, en dehors de la rougeole, seule la grippe paraît assez constamment négativer la cuti-réaction tuberculinique. Pendant l'épidémie de 1918-1919, ayant soumis systématiquement les grippés adultes de son service à la cuti-réaction tuberculinique, celle-ci est restée nulle ou très faible chez 70% d'entre eux, sur un total de plus de 200 malades.

JOUSSET trouve une proportion de réactions négatives dans 48 % des cas. Pour VIGNERON, la grippe n'est anergisante que lorsqu'elle est franche avec des signes généraux marqués ; par contre, elle touche très peu la réaction lorsqu'elle est atténuée.

Enfin, signalons que DEBRÉ en 1918 a mis en évidence l'anergie cutanée au cours de la grippe, au

moyen de la cuti-réaction à la vaccine. Il a montré que souvent les grippés ne réagissent pas à la vaccination jennérienne par une réaction allergique, comme le font les sujets normaux antérieurement vaccinés. Alors que chez ceux-ci on observe 5 réactions vaccinales négatives pour 100, dans la grippe, cet auteur a observé 72 réactions négatives pour 100.

Cette négativation des cuti-réactions correspond-elle à une action tuberculisante de la grippe ?

Depuis l'épidémie de 1889-1890, il était admis par presque tous les médecins que la grippe préparait le terrain à la tuberculose, qu'elle avait une influence néfaste sur une tuberculose en évolution, soit qu'elle activât la marche des lésions bacillaires, soit qu'elle entraînât la mort rapide par généralisation.

Mais, depuis l'épidémie de 1918-1919, les nombreuses études qui ont été faites aboutissent à des conclusions nettement différentes. En effet, si la grippe peut réveiller une tuberculose latente, et la transformer en tuberculose évolutive à marche plus ou moins rapide (DEBRÉ et JACQUET), par contre, sur les tuberculeux en évolution, la grippe n'exercerait aucune influence défavorable dans la majorité des cas (LÉON BERNARD, BURNAND, SIREDEY, DEBRÉ et JACQUET) : le plus souvent, elle n'aggrave pas les lésions préexistantes, elle n'entraîne que rarement l'apparition de complications pulmonaires aiguës, de méningite tuberculeuse ou de granulie.

Ces faits sont donc en discordance avec la théorie classique, qui faisait de l'anergie eutanée à la tuber-

culine, le témoin de l'action phthisiogène de la maladie anergisante.

La scarlatine. — L'influence de la scarlatine sur les réponses cutanées à l'action de la tuberculine est beaucoup plus discutée.

ROLLY, en 1910, trouve 26 fois la cuti-réaction négative au cours de l'éruption scarlatineuse, sur 34 enfants allergiques examinés.

Pour MOLTSCHANOFF, en 1912, il y aurait anergie tuberculinique dans 85 % des cas, et un affaiblissement de la réaction dans 15 % des cas ; dans cette dernière éventualité, il s'agissait de scarlatine légère avec température peu élevée, légers phénomènes pharyngés, exanthème peu prononcé et pâle, disparaissant rapidement.

NOBÉCOURT en 1922, affirme que la scarlatine n'influence pas la positivité des cuti-réactions, et pour MARFAN, seule la rougeole est anergisante chez le nourrisson. LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA n'ont constaté le fait qu'une seule fois chez un enfant de 12 ans. LESNÉ et COFFIN estiment que chez l'enfant de moins de 10 ans, seule la rougeole est anergisante. LEREBoullet et BAIZE, enfin, n'ont observé ni la disparition, ni même l'atténuation de la réaction chez cinq scarlatineux dont la cuti-réaction était positive.

Dernièrement cependant, cette étude a été reprise par BAZGAN, M^{lle} SCHWARTZ, et ANGELESCU, sur 146 enfants atteints de scarlatine, âgés de 2 à 14 ans, auxquels ils faisaient des cuti-réactions tous les

5 jours, dès la période éruptive. Ils ont été amenés aux conclusions suivantes :

— La scarlatine commune est une maladie anergisante dans la proportion de 24 % des cas. Le pouvoir anergisant est transitoire et s'observe seulement à la phase éruptive de la maladie.

— Les cuti-réactions négatives redeviennent positives à la fin du premier septenaire dans la proportion de 50 % ; dans les autres cas, elles deviennent faibles dans le 2^e septenaire et nettement positives après le 20^e jour.

— La forme clinique de la scarlatine conditionne l'état d'anergie, en ce sens qu'elle persiste toujours dans les cas mortels et disparaît tardivement dans les cas graves non mortels. Dans la scarlatine légère ou bénigne, au contraire, la cuti-réaction redevient positive relativement vite entre le 5^e et le 10^e jour.

Quant aux rapports de la scarlatine et de la tuberculose, la plupart des auteurs modernes affirment que la scarlatine n'exerce pas d'influence défavorable sur l'évolution de la tuberculose : une scarlatine survenant chez un tuberculeux pulmonaire en évolution n'influence pas la marche des lésions ; elle ne semble pas non plus capable de déclencher le réveil évolutif d'une tuberculose latente. On a cependant signalé, au cours de la convalescence de la scarlatine, l'apparition de pleurésies séro-fibrineuses, d'arthrites tuberculeuses, d'adénites tuberculeuses, et même d'érythème noueux ; CHOFFÉ, dans sa thèse, signale deux cas de réveil de tuberculose après scarlatine, sur

178 scarlatines observées à l'asile d'Hendaye. Il n'en est pas moins établi que les tuberculoses post-scarlatineuses sont très rares.

La rubéole. — La rubéole a été moins étudiée à ce point de vue. Cependant, la disparition de la sensibilité cutanée à la tuberculine a été signalée par plusieurs auteurs. DEBRÉ et M^{me} PAPP, sur quatre enfants allergiques atteints de rubéole, trouvent la cuti-réaction négative chez 3 d'entre eux, pendant l'éruption ; les réactions ne sont redevenues positives que 7 à 8 jours après le début de l'éruption. Ces auteurs font remarquer, à ce propos, que la négativation de la cuti-réaction au cours de la rougeole ne peut constituer un signe diagnostique avec la rubéole, car c'est dans les rougeoles légères que la cuti-réaction peut persister, c'est dans les rubéoles sévères que la cuti-réaction peut disparaître, or, ce sont précisément les cas où le diagnostic se montre le plus difficile entre les deux affections.

H. KOCH, chez un enfant ayant présenté antérieurement une cuti-réaction positive, trouve celle-ci négative au cours d'une éruption rubéolique, puis positive à nouveau après la disparition de l'éruption, le 6^e jour après le début de l'exanthème. Il s'agissait d'une rubéole sévère, avec fièvre élevée, exanthème étendu et intense.

La pneumonie. — L'influence de la pneumonie semble très variable. ROLLY note 13 cas de cuti-réac-

tion négative pendant la période fébrile sur 28 malades allergiques atteints de pneumonie. PAISSEAU et TIXIER, étudiant les réactions cutanées au moyen de l'intradermo-réaction à la tuberculine, trouvent au cours de la pneumonie : 23 réactions négatives contre 16 positives chez des enfants de 7 à 15 ans ; 40 réactions négatives contre 23 positives chez des enfants de 3 à 7 ans ; ces proportions montrent nettement que les cas négatifs sont plus fréquents que les cas positifs, fait anormal à l'âge de ces malades. D'autre part, chez 6 pneumoniques, ils virent l'intradermo-réaction, négative à la période fébrile, suivie d'une réaction positive au bout de quelques jours ou de quelques semaines suivant les cas.

NOBÉCOURT rapporte 37 cuti-réactions négatives observées sur 47 cas de pneumonie ou broncho-pneumonie.

VIGNERON trouve la pneumonie formellement anergisante chez l'adulte. Il précise que la cuti-réaction réapparaît le 2^e jour après la défervescence, et que, si la chute de température exceptionnellement n'est pas brusque, la cuti-réaction redevient positive avant l'arrivée à 37°.

JOUSSET, en 1926, sur 28 adultes atteints de pneumonie, constate la négativation dans 100 % des cas. Enfin, USTVEDT la considère comme fréquente, la réaction réapparaissant assez rapidement après la crise, quelquefois dès le lendemain.

D'après ces observations, qui concernent surtout des adultes, la pneumonie paraît négativer les réac-

tions tuberculiniques dans plus de la moitié des cas, et même dans presque tous les cas pour certains auteurs.

Plus récemment, ces recherches qui ont été reprises chez l'enfant semblent donner des résultats opposés.

LESNÉ et COFFIN n'ont jamais observé la négativation de la cuti-réaction chez l'enfant de moins de 10 ans au cours de la pneumonie.

LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, sur 25 enfants de 13 à 15 ans, atteints de pneumonie, n'ont observé que 2 fois une cuti-réaction, négative pendant la période fébrile, devenir positive plus ou moins longtemps après la défervescence (ces auteurs ne précisent pas si les 23 autres enfants étaient allergiques antérieurement).

Enfin, LEREBoullet et BAIZE n'ont constaté qu'une seule fois l'atténuation de la cuti-réaction et non sa disparition complète sur 8 enfants de 4 à 12 ans, chez lesquels la cuti-réaction était positive avant la pneumonie.

De ces opinions, il ressort nettement que, si chez l'adulte la pneumonie se montre très fréquemment anergisante, chez l'enfant, au contraire, cette action paraît réduite.

La fièvre typhoïde. — Les mêmes divergences d'opinions apparaissent en ce qui concerne la fièvre typhoïde.

ROLLY observe la cuti-réaction négative pendant

la période fébrile devenir positive dans la convalescence chez quatre malades.

KRANNHALS, sur 56 typhiques, trouve les réactions positives dans 24 cas et négatives dans 32 cas, pendant la période fébrile. Ces derniers présentaient une réaction positive dans la convalescence, les 5^e ou 10^e jours après la chute de la température. Les cuti-réactions restées positives pendant la période fébrile étaient toujours moins intenses (en dehors de quelques rares exceptions) que celles pratiquées chez un malade à température normale.

PAISSEAU et TIXIER, à l'aide de l'intradermo-réaction, chez 8 enfants atteints de fièvre typhoïde, constatent que les réactions négatives pendant la période d'état, deviennent positives dans des délais variables, pendant la convalescence. Chez 42 autres typhiques, âgés de 7 à 15 ans, 22 réagirent positivement.

NOBÉCOURT rapporte le cas de 2 enfants, âgés de 11 et 13 ans, chez lesquels les cuti-réactions négatives pendant toute la période fébrile, se montraient positives pendant la convalescence, après la chute de la température.

VIGNERON considère la fièvre typhoïde comme anergisante chez l'adulte. « Trois jours après l'arrivée à 37°, la cuti-réaction est positive s'il ne doit pas y avoir de rechute. S'il doit s'en produire une, la cuti est chétive et avortée. Mais quand la rechute est tardive et très modérée, la cuti-réaction peut exister et n'est pas supprimée par la rechute. »

Enfin, JOUSSET apporte une proportion de 100 %

de cuti-réactions négatives sur 20 typhiques adultes.

Par contre, SAMITCA, dans sa thèse inspirée par LESNÉ, sur 10 enfants allergiques, typhiques ou paratyphiques, âgés de 13 à 15 ans, n'a vu que dans 2 cas la cuti-réaction négative pendant la période fébrile ; celles-ci étaient redevenues positives plus ou moins longtemps après la défervescence.

Enfin, pour LESNÉ et COFFIN, ce phénomène n'existe pas chez l'enfant de moins de 10 ans.

Là encore, il semble que, si la perte de l'allergie cutanée à la tuberculine constitue un fait habituel chez l'adulte, chez l'enfant elle est beaucoup plus inconstante.

La diphtérie. — La disparition de la cuti-réaction tuberculinique au cours de la diphtérie a été signalée, mais d'une façon très inconstante.

ROLLY, sur 17 enfants allergiques ayant contracté la diphtérie, dit avoir observé le phénomène dans 2 cas.

MOLTSCHANOFF a constaté une disparition complète de la sensibilité dans 12 % des cas, et une diminution dans 50 %.

Par contre, LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, sur 100 diphtériques observés, n'ont jamais relevé ce phénomène ; LESNÉ et COFFIN d'une part, LEREBoullet et BAIZE d'autre part, disent n'avoir jamais vu la cuti-réaction disparaître au cours de la diphtérie.

La varicelle. — L'anergie dans la varicelle a été

signalée (L. RICCIARDI). Cependant, MÖLTSCCHANOFF n'a observé ni la disparition, ni la diminution de la cuti-réaction chez 2 enfants ayant contracté la varicelle ; et SAMITCA ne l'a jamais constatée sur 10 cas de varicelle.

Le rhumatisme articulaire aigu. — La disparition de la cuti-réaction a été observée par plusieurs auteurs, notamment chez l'adulte : KRANNHALS, et surtout VIGNERON. Pour ce dernier, le rhumatisme articulaire aigu grave, généralisé, supprime la cuti-réaction, qui réapparaît à un moment assez tardif de la défervescence, où la température peut ne pas être encore stabilisée à 37°. Mais, dans les formes légères de rhumatisme, la cuti-réaction est atténuée, mais non supprimée.

JOUSSET, au contraire, toujours chez l'adulte, n'admet pas ce phénomène au cours du rhumatisme (14 % de cuti-réactions négatives). ROLLY ne l'a jamais vu chez 16 malades allergiques. Enfin, cette action est niée chez l'enfant (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, LESNÉ et COFFIN).

Signalons que la chorée paraît n'avoir aucune action sur la cuti-réaction (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, LESNÉ et COFFIN).

Telles sont les maladies infectieuses au cours desquelles l'allergie tuberculinique a été le plus étudiée. La disparition de l'allergie cutanée à la tuberculine a

encore été signalée dans quelques autres infections, et cela surtout chez l'adulte : dans la variole, la vaccine (L. RICCIARDI), la fièvre récurrente (KRANNHALS), la fièvre ondulante (JANBON, RATIÉ et A. VEDDEL, COURCOUX, LELONG et CORDEY, D. OLMER et MASSOT), les broncho-pneumonies (PAISSEAU et TIXIER, VIGNERON), les bronchites graves (VIGNERON), la méningite cérébro-spinale (PAISSEAU et TIXIER), l'érysipèle (ROLLY), les streptococcies (JOUSSET), les angines diverses (JOUSSET), le rhumatisme blennorragique (JOUSSET).

Si donc la sensibilité cutanée à la tuberculine peut disparaître dans de nombreuses maladies infectieuses aiguës, chez l'enfant, seule la rougeole est capable de suspendre la cuti-réaction d'une façon habituelle ; les autres maladies ne sont anergisantes qu'à titre exceptionnel (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, LESNÉ et COFFIN, MARFAN, LEREBoullet et BAIZE). La grippe épidémique paraît, cependant, posséder assez fréquemment cette action.

D'autre part, il semble que la disparition de l'allergie cutanée au cours de ces différentes maladies infectieuses aiguës soit en rapport, non avec la nature de la maladie, mais avec sa gravité et l'intensité de ses signes généraux.

La syphilis. — L'étude de l'influence de la sy-

philis sur la tuberculose a donné lieu à de nombreux travaux, qui mirent en évidence qu'une syphilis récente peut entraîner un réveil de la tuberculose. SERGENT surtout a insisté sur l'influence défavorable de la syphilis secondaire sur la tuberculose pulmonaire. D'autres travaux ont été consacrés à l'étude des réactions cutanées tuberculiques au cours de cette infection, et ont montré que la syphilis à la période secondaire entraîne souvent une disparition de la cuti-réaction antérieurement positive.

LELONG et RIVALIER, sur 40 syphilitiques secondaires, trouvent 20 cas de cuti-réactions négatives, soit 50 %, et 8 cas de cuti-réactions très atténuées soit 20 %.

FLANDIN, POUMEAU-DELILLE et LE MELLETIER, sur 28 syphilitiques secondaires, observent 11 cas de cuti-réactions négatives et 17 cas de cuti-réactions positives.

Cet effacement de la cuti-réaction commence dès la période sérologique du chancre. Au début de celle-ci, les cuti-réactions négatives représentent près de la moitié des cas ; puis la proportion de réactions négatives va croissant jusqu'à la pleine efflorescence de la période secondaire où elle atteint son maximum (69, 2 % de cuti-réactions négatives). Après la disparition de la roséole, cette proportion décroît lentement, et en cas de syphilis non traitée, la négativation peut persister longtemps après l'extinction de la roséole, jusqu'au 7^e, 8^e mois ou davantage, jusqu'à la période tertiaire même (LELONG et RIVALIER).

Cette anergie dépend en partie de l'apparition des syphilides cutané-muqueuses : les cuti-réactions se montrent généralement négatives chez les malades porteurs de syphilides cutané-muqueuses florides, et positives lorsqu'il n'existe pas d'accidents cutanés, même en pleine période secondaire (FLANDIN, POU-
MEAU-DELILLE, et LE MELLETIER).

Le traitement anti-syphilitique surtout arsenical possède une action manifeste sur l'évolution de ces réactions : il fait réapparaître rapidement des cuti-réactions jusque-là négatives. Inversement, en l'absence de traitement, dans les syphilis méconnues, la négativation persiste longtemps, et peut atteindre la période tertiaire (LELONG et RIVALIER, FLANDIN, POU-
MEAU-DELILLE et LE MELLETIER).

Au cours du tertiarisme syphilitique, mis à part les cas cités plus haut de persistance de l'anergie secondaire, la négativation n'a pas été constatée (JOUSSET en particulier, sur 22 syphilitiques tertiaires, a toujours observé des réactions positives).

Kala-Azar. — La négativation des cuti-réactions a été signalée dans le kala-azar par d'OELSEN-
NITZ qui rapporte le cas d'un enfant de trois ans, présentant une cuti-réaction positive ; cet enfant contracte un kala-azar au début duquel la cuti-réaction devient négative ; elle redevient positive après un traitement stibié intensif ayant provoqué la guérison rapide.

AFFECTIONS DIVERSES

Les affections hépatiques. — La disparition de l'allergie cutanée au cours des affections hépatiques a été étudiée notamment par FIESSINGER et BRODIN.

Les cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques entraînent la négativation de la cuti-réaction dans 58 à 60 % des cas (selon DU FAYET DE LA TOUR dans sa thèse inspirée par FIESSINGER).

Dans les ictères, le pourcentage atteint 75 à 80 % (DU FAYET), les réactions redevenant positives après la disparition de l'ictère. Cette négativation se verrait surtout au cours des ictères prolongés, évoluant sur plusieurs semaines, alors que, en général, les ictères gardant une cuti-réaction positive pendant toute leur évolution seraient bénins et de durée très courte.

Chez les cardiaques, les cuti-réactions sont diminuées ou supprimées quand existe une atteinte hépatique.

POUR FIESSINGER et BRODIN, cette disparition des réponses cutanées à la tuberculine serait en rapport, non pas avec l'alcoolisme, l'ictère, ou la cachexie, mais avec l'atteinte hépatique, l'insuffisance hépatique.

Et ces auteurs concluent qu'il existe « une anergie hépatique » (au sens perte de l'immunité) en rapport avec l'insuffisance fonctionnelle du foie, anergie qui expliquerait la fréquence de la tuberculose et les éclosions granuliques terminales au cours des hépa-

tites chroniques où l'atteinte parenchymateuse domine.

Le diabète. — Chez les diabétiques, la tuberculose est très fréquente et évolue avec une insidiosité et une rapidité parfois foudroyante, surtout au cours des diabètes graves avec dénutrition. Marcel LABBÉ et BOULIN, cherchant à expliquer ces faits, ont étudié les variations des réactions tuberculiniques au cours du diabète à l'aide de la cuti-réaction. Sur 15 diabétiques, ils notèrent : 3 réactions positives, 11 réactions faiblement positives et une réaction négative. Et ils concluent que chez les diabétiques, il n'existe pas d'anergie tuberculinique, mais une atténuation des réactions cutanées allergiques. Il convient de remarquer avec ces auteurs le fait quelque peu paradoxal que cette modalité de réaction était la même dans les diabètes bénins et les diabètes graves.

Les intoxications aiguës par la soude caustique sont anergisantes, d'après SPOUJITCH. La disparition des réactions est réglée par le degré de l'intoxication : dans les intoxications graves, sur 8 cas, il note 7 réactions négatives, une réaction faiblement positive et tardive ; dans 20 cas d'intoxications moins graves, 12 réactions négatives, 6 réactions faiblement positives, 2 réactions franchement positives ; dans les intoxications légères, sur 23 cas, 14 réactions fortement positives, 8 faiblement positives, et une négative. Cette anergie s'installe rapidement, quelquefois dans les 24 premières heures, et toujours dans les 48 heures

qui suivent l'intoxication ; elle a une durée variable (une semaine ou plus), dépendant de la gravité de l'intoxication et des complications.

Un **exanthème arsenical** peut faire disparaître la réactivité cutanée, celle-ci réapparaissant peu de jours après la guérison (HRUSZEK).

Les **accidents sériques** atténuent la cuti-réaction dans les seuls cas où existe une éruption nette (MOLTSCHANOFF, SAMITCA).

La **lymphogranulomatose maligne** est anergisante. NOBÉCOURT, MARTIN et LIÈGE ont observé des cuti-réactions négatives dans deux cas de maladie de Hodgkin, non cachectiques, présentant des complications tuberculeuses ; ils ne considèrent pas cette anergie comme constante. Ils rappellent les cas soignés par FOULON, où la cuti-réaction, d'abord négative, devenait positive pendant la phase d'amélioration clinique obtenue par la radiothérapie, puis de nouveau négative au moment d'une poussée évolutive ; quand la radiothérapie n'a pas d'action favorable cliniquement appréciable, la cuti-réaction resterait négative.

Pour WEISMANN-NETTER, la négativité des cuti-réactions est constante, mais par contre, l'intradermo-réaction au 1/1.000 est habituellement positive, bien que d'intensité assez variable.

Enfin, JOUSSÉ, dans sa statistique, a noté 100 % de cuti-réactions négatives au cours de la *lymphadénie* et de la *leucémie* ; 77 % dans les *cancers vis-*

céreaux ; dans *l'ulcère de l'estomac* les réactions sont conservées.

ÉTATS PHYSIOLOGIQUES

Grossesse. — La grossesse paraît favoriser l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Si les tuberculoses éteintes (fibreuses et même cavitaires) peuvent ne pas être influencées, par contre les tuberculoses en évolution reçoivent presque toujours un coup de fouet. Cette action, à peine marquée ou nulle dans les premiers mois de la gestation, devient évidente dans les semaines qui précèdent l'accouchement, et surtout pendant les jours qui le suivent, véritable phase critique, où peuvent apparaître des broncho-pneumonies et des granulies.

Une telle action devait inciter à rechercher les variations de l'allergie tuberculinique au cours de la grossesse.

STERN, qui le premier étudia les cuti-réactions tuberculiniques chez les femmes enceintes, trouva chez des femmes non gravides, 65 % de cuti-réactions positives ; chez des femmes enceintes de 1 à 6 mois, 54 % de cuti-réactions positives ; de 7 à 8 mois, 36,8 % de cuti-réactions positives ; au 9^e mois, 28,3 % de cuti-réactions positives. Après l'accouchement, il trouva : le premier jour, 37,5 % de cuti-réactions positives ; le 5^e-7^e jour, 67 % de cuti-réactions positives. Ces proportions mettent nettement en évidence une diminution de la sensibilité des femmes enceintes,

surtout à la fin de la gestation et pendant les 2 ou 3 jours qui suivent l'accouchement.

BAR et DEVRAIGNE, qui ont repris cette étude à l'aide de l'intradermo-réaction, trouvent que la disparition de l'allergie cutanée ne semble pas s'étendre sur une aussi longue période et présenter un aussi haut degré que l'indique STERN. Elle se montre cependant nettement dans le dernier mois de la grossesse où la diminution du nombre des réactions positives, d'ailleurs variable, atteint un maximum de 24 %. Après l'accouchement, en désaccord avec ce qu'avait trouvé STERN, ils ont constaté une diminution notable des réactions positives du 4^e au 10^e jour du post-partum, diminution telle que les minima sont inférieurs à ceux de la grossesse. Enfin, cette diminution de la sensibilité tuberculinique semble disparaître après le 10^e jour.

Ces résultats semblent confirmés par les travaux de NOBÉCOURT et PARAF.

Et tous les auteurs précédemment cités s'accordent pour reconnaître que la disparition des réactions tuberculiniques témoigne d'un fléchissement de l'immunité qui expliquerait le rôle néfaste de la grossesse et du post-partum sur la tuberculose.

Périodes menstruelles. — Les règles peuvent parfois supprimer la cuti-réaction, comme l'a mis en évidence COULAUD. Sur 80 femmes présentant habituellement une cuti-réaction positive, il a noté, pendant l'évolution de la phase menstruelle : 5 fois

une cuti-réaction négative au début des règles ; 2 fois une cuti-réaction négative à la date présumée des règles « en retard » ; 12 fois une cuti-réaction nettement affaiblie au cours des règles. Toutes les cuti-réactions négatives l'ont été la veille, le premier ou le deuxième jour de la période menstruelle. Les réactions semblent donc, dans certains cas, fléchir avant les règles et au début de celles-ci. La fin des règles, au contraire, serait caractérisée par une plus grande intensité de la réaction.

Cet auteur a également constaté l'anergie chez des femmes au voisinage de la ménopause.

Facteurs endocriniens. — Les troubles endocriniens semblent avoir une influence sur les réponses cutanées à la tuberculine. L'action de l'ovaire paraît manifeste : COULAUD, pratiquant des cuti-réactions chez des opérées dans les 60 jours suivant l'opération (53 malades ayant subi une ovariectomie bilatérale ou non, et 53 malades témoins ayant subi des opérations diverses), a obtenu les résultats suivants : après ovariectomie, la proportion des cuti-réactions négatives atteint 44 % ; après ovariectomie bilatérale, la proportion dépasse 50 % ; alors qu'après les opérations diverses, cette proportion est de 19 % environ. DECRESSAC et JACQUELIN constatent également, dans les opérations portant sur l'ovaire, 44 % de réactions négatives ou faibles, contre 22 % après les opérations ordinaires.

Pour COULAUD, ce fléchissement de l'allergie serait

dû en grande partie à une hyperthyroïdie compensatrice ; l'opothérapie thyroïdienne ferait disparaître la réactivité cutanée à la tuberculine, alors que l'opothérapie ovarienne l'augmenterait.

PLATONOV a constaté, au contraire, que si l'adrénaline, la pituitrine, la parathyroïdine affaiblissent la réactivité allergique, la thyroxine la renforce.

Les interventions chirurgicales paraissent agir sur l'allergie (?). DECRESSAC et JACQUELIN, pratiquant des cuti-réactions sur 86 opérés dans la semaine qui suivait l'opération, constata 27 % de cuti-réactions négatives. Celles-ci seraient plus fréquentes après l'anesthésie à l'éther ou au chloroforme qu'après la rachianesthésie. COULAUD, sur 53 opérées, avait trouvé 19 % de cuti-réactions négatives.

La cachexie constitue un gros facteur d'anergie tuberculinique. Dans sa thèse, VIGNERON, qui a observé un grand nombre de malades, s'exprime ainsi : « On peut dire que tous les états cachectiques que nous avons observés ont donné des cuti-réactions négatives. Qu'il s'agisse de l'asystolie confirmée, de l'urémie, du diabète grave, de l'hémorragie cérébrale pendant le coma et la phase qui le suit, des anémies graves, de la cachexie du vieux syphilitique porteur d'anévrysme, de celle des infections chroniques, des cancéreux, des inanitiés, des intoxiqués, l'anergie est constante. »

La sénilité a une action très discutée. TROISIER, DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO ont trouvé : de 70 à 79 ans, 82 % de réactions positives et 7,2 % de réactions retardées ; au-dessus de 80 ans, 59,3 % de réactions positives et 18,5 % de réactions retardées ; d'après ces chiffres, la fréquence des réactions positives diminuerait après 80 ans.

Pour CLIQUET, si la fréquence des réactions positives subit une légère diminution avec l'âge, elle ne décroît pas au-delà de 80 ans (où ils trouvèrent une proportion de 70 % de réactions positives).

Enfin, REMBERT est d'un avis complètement opposé : pour lui, la fréquence des réactions positives est aussi grande chez les vieillards que chez les adultes (85 % de cuti-réactions positives sur 206 vieillards), et la fréquence après 80 ans est aussi grande qu'avant cet âge (sur 206 vieillards : de 60 à 69 ans, 83 % de cuti-réactions positives ; de 70 à 79 ans, 83 % ; au-delà de 80 ans, 94 %). Il croit de plus, contrairement à TROISIER, DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO, que les réactions négatives ne sont pas l'indice d'un terrain vierge de tuberculose, mais que les vieillards peuvent, sans être cachectiques, sous des influences diverses telles que les insuffisances glandulaires, perdre l'état d'allergie acquis à la suite d'une infection tuberculeuse plus ou moins lointaine.

Signalons encore que la fatigue, l'alimentation insuffisante, la déshydratation, ont été accusées de supprimer la réactivité tuberculinique.

L'HYPERTHERMIE

GERNEZ et MARCHANDISE ont étudié l'action de l'*hyperthermie artificielle* chez des malades allergiques atteints d'affections non tuberculeuses justiciables de la pyrétothérapie ; cette hyperthermie, provoquée par l'injection intraveineuse de 1 cc. 5 à 3 cc. de vaccin antichancereux DMELCOS, produit une anergie transitoire ; les réactions n'apparaissent pas, ou le font avec un retard de 24 ou 48 heures.

Les cuti-réactions normalement développées au moment de l'acmé thermique ne subissent aucune modification, comme c'est le cas pour les réactions pratiquées 10 heures avant la fièvre. Au contraire, pratiquée de 7 à 5 heures avant la poussée thermique, la cuti-réaction est atténuée, retardée, et souvent écourtée ; pratiquée moins de 5 heures avant l'acmé thermique, la cuti-réaction se montre négative (60 % des cas) ou est très retardée (2^e ou 3^e jour), très atténuée, et souvent très écourtée (40 % des cas).

La durée de cette anergie, assez variable selon les sujets, ne dépasse guère 10 heures après la défervescence thermique. D'autre part, la négativation dépend du degré de l'hyperthermie (elle est nette lorsque la fièvre a dépassé 39°5) et non pas du produit injecté (elle a été constatée au cours de l'hyperthermie provoquée par l'huile soufrée et par le charbon animal).

Cette étude ayant été reprise à l'aide des intradermo-réactions à doses croissantes de tuberculine, l'anergie

ne s'est manifestée que pour les intradermo-réactions à doses faibles. Elle était pratiquement nulle pour les intradermo-réactions à doses fortes.

A l'opposé, DÉBÉNÉDETTI et BALGAIRIES démontrent que la fièvre « naturelle » (provoquée par un certain nombre d'affections non tuberculeuses) ne modifie pas la cuti-réaction tuberculinique. Chez 50 sujets allergiques, âgés de 22 ans en moyenne, atteints d'affections fébriles non tuberculeuses (angines non diphtériques, pneumopathies aiguës banales, suppuration pulmonaire, syndrome infectieux dit « courbature fébrile », maladie rhumatismale, endocardite maligne à streptococcus viridans, gastro-entérite aiguë, néphrite aiguë, érythème polymorphe), ils ont pratiqué des cuti-réactions à l'acmé de la fièvre (entre 38°5 et 40) : toutes les cuti-réactions ont été positives sauf dans 2 cas de pneumonie.

Ces auteurs font remarquer que l'hyperthermie artificielle et la fièvre naturelle engendrent des réactions de caractère différent sur l'organisme : alors que l'hyperthermie artificielle est généralement brutale, la fièvre naturelle consécutive aux maladies est moins violente, précédée d'une période d'incubation ; et précisément, les deux cas de fièvre naturelle, où la cuti-réaction s'est négativée, ont été deux cas de pneumonie, dans laquelle la fièvre débute brutalement.

JOUSSET pense également que la fièvre naturelle n'est pas capable par elle-même de supprimer les réponses cutanées tuberculiniques.

CHAPITRE II

FACTEURS LOCAUX

A côté de ces nombreux facteurs d'ordre général capables d'inhiber la réactivité tuberculinique, il est intéressant de constater que d'autres facteurs, d'ordre purement local, peuvent, sinon posséder ce pouvoir, du moins modifier les réponses cutanées, en particulier les troubles nerveux et vasculaires, les altérations de la peau.

TROUBLES NERVEUX ET VASCULAIRES

Ils ont été étudiés par GERNEZ et MARCHANDISE.

Sur 16 hémiplegiques, 10 fois la cuti-réaction faite du côté malade est beaucoup plus forte que du côté sain, ceci s'observant surtout chez d'anciens hémiplegiques à troubles vaso-moteurs importants sans œdèmes. Le même phénomène a été constaté dans les paraplégies, les polynévrites, la syringomyélie.

En cas d'artérite oblitérante d'un membre, la cuti-

réaction s'est montrée négative dans le territoire ischémié, alors que la réaction pratiquée sur le membre sain était positive ; elle serait très positive immédiatement au-dessus de la limite du territoire ischémié. Mais au stade préoblitérant de l'affection, elle peut être plus forte du côté lésé.

Dans trois cas de phlébite à la 6^e semaine, les cuti-réactions étaient plus intenses au niveau du membre malade. Pour démontrer l'influence indiscutable de la stase veineuse, les auteurs précédents relatent l'expérience suivante : durant un quart d'heure, ils font une compression du bras au-dessus du pli du coude, de façon à supprimer la circulation veineuse de retour, et à laisser persister le poulx ; en même temps, des cuti-réactions sont pratiquées au-dessus et au-dessous de la striction, dès le début de la compression. Sur 16 sujets allergiques, ils ont observé 14 fois une augmentation considérable de l'intensité des réactions pratiquées au-dessous de la striction ; leur apparition était aussi plus précoce. Dans les deux cas où l'épreuve s'est montrée inefficace, dans l'un le bras était œdématié, dans l'autre la compression avait été moins longue.

Ces observations semblent prouver le rôle important joué par les phénomènes nerveux, circulatoires et vaso-moteurs sur la réactivité cutanée à la tuberculine.

FROMMEL, SIERRO et BACHMANN ont étudié les rapports existant entre l'intensité de l'intradermo-réaction à la tuberculine et le pouvoir de résorption de la

peau évalué par le test d'ALDRICH et MAC CLURE : celui-ci jouerait un rôle capital dans le mécanisme d'échec de la réaction, dont l'intensité serait parallèle au temps de résorption de la boule d'œdème ; lorsque ce temps est très diminué, la réaction est négative ; lorsqu'il l'est peu, la réaction est soit retardée, soit affaiblie. GERNEZ et MARCHANDISE, ayant repris cette étude, trouvent que, s'il y a assez souvent parallélisme entre la vitesse de résorption de la boule d'œdème et les réponses tuberculiniques, ce parallélisme n'est pas constant : le pouvoir de résorption de la peau n'interviendrait donc pas uniquement dans les modifications de la réactivité cutanée.

ALTÉRATIONS DE LA PEAU

Elles peuvent également influencer sur la réactivité cutanée. Différents ordres d'altérations sont à envisager.

Les altérations physiques jouent un rôle manifeste : l'irradiation de la peau par les rayons ultra-violets entraîne souvent l'inhibition des cuti-réactions dans les régions exposées, alors que la positivité est conservée dans les territoires non irradiés. Ce phénomène a d'abord été constaté par CARNOT, HENRI BÉNARD, BIANCANI et AZERAD pour des doses érythémateuses ; il a été également retrouvé pour les doses thérapeutiques par VALTIS et PORTRET. TALON-CHEAUVEAU, VALTIS et L. R. TALON ont fait les mêmes constatations pour les radiations solaires, en notant toutefois

que le degré d'affaiblissement des réactions n'était pas proportionnel à l'intensité de la pigmentation.

Les rayons X inhiberaient les réactions tuberculiniques, alors que les infra-rouges les accroîtraient (GERNEZ et MARCHANDISE).

Les altérations de la peau par des agents chimiques entraînent également des modifications réactionnelles. La cuti-réaction est supprimée par l'injection préalable sous la peau d'adrénaline (GUTH) ou de cocaïne (NAEGELI). L'addition à la tuberculine d'antipyrine, de pyramidon, ou surtout de quinine diminue nettement la cuti-réaction, alors que l'addition d'adrénaline l'augmente considérablement (BOUVEYRON). L'histamine aurait également ce rôle amplificateur, nous reviendrons sur cette question ultérieurement.

Les affections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané peuvent agir : la cuti-réaction est souvent négative lorsqu'elle est pratiquée au niveau d'une cicatrice, d'une région œdématiée (GERNEZ et MARCHANDISE) ou sur une gomme syphilitique, sur des lésions psoriasiques (SALEUR et MOSINGER), alors que des cuti-réactions témoins faites en peau saine restent positives. Par contre, notons-le en passant, les réactions seraient plus intenses sur les dermatoses d'origine tuberculeuse et en cas d'urticaire, de dermographisme, d'eczéma ; elles deviendraient psoriasiformes dans le psoriasis, herpétiformes dans l'herpès (GERNEZ et MARCHANDISE).

Même en l'absence d'altérations cutanées, le pouvoir réactionnel de la peau peut varier, et nous citerons, quoique cela n'intéresse pas à proprement parler le sujet de ce travail, certains faits intéressants. Les cuti-réactions les plus faibles se rencontrent sur la face, la paume des mains et la plante des pieds, les plus fortes au niveau du tronc ; sur le tronc, la réaction prendrait une forme ovale, alors que sur les membres et la face, elle serait circulaire (WORINGER et SALA). Pour certains auteurs, ces particularités seraient sous la dépendance de la métamérisation embryonnaire, et même, les variations de la réactivité cutanée dans chaque métamère seraient régies par l'état des organes profonds appartenant au même segment embryonnaire. D'autres ont montré que la cuti-réaction est souvent plus marquée chez les blonds à peau blanche que chez les bruns à peau pigmentée. Il existerait même des modifications cycliques de la réactivité tuberculinique, qui serait augmentée au printemps.

De la considération de cette longue liste de facteurs capables d'inhiber une cuti-réaction tuberculinique, les déductions suivantes s'imposent : si les uns d'ordre général ont pu faire envisager une action spécifique de la maladie sur l'allergie, d'autres purement locaux montrent que manifestement interviennent, dans la production de l'anergie cutanée, des modifications cellulaires cutanées, vasculaires et nerveuses.

CHAPITRE III

LES DIFFÉRENTES FORMES DE LA TUBERCULOSE

L'inhibition de la réactivité cutanée tuberculinique peut survenir non seulement au cours d'états pathologiques ou physiologiques surajoutés chez le sujet allergique, mais encore à certaines périodes de la tuberculose.

ANERGIE DES TUBERCULOSES GRAVES

Il convient de distinguer, au sujet de la phase terminale des tuberculoses mortelles, comme le fait DEBRÉ, une période agonique, s'étendant sur les deux ou trois derniers jours, où la négativation de la cuti-réaction témoigne sans doute de la déficience de tout l'organisme, et une période terminale vraie, intéressant les deux ou trois semaines précédant la mort, où l'anergie acquiert alors une autre signification.

Chez *l'adulte*, l'extinction de la cuti-réaction au

cours des formes graves de tuberculose est classique. Cette réaction devient très faible ou nulle dans les formes aiguës et dans les formes généralisées : broncho-pneumonie, pneumonie caséuse, granulie pulmonaire, granulie généralisée, méningite tuberculeuse ; de même dans les tuberculoses pulmonaires avancées s'accompagnant d'un mauvais état général, dans la période terminale des tuberculoses chroniques, enfin dans les poussées évolutives graves. Au contraire, les réactions restent positives dans les formes bénignes, en cas de lésions peu actives, dans les tuberculoses s'accompagnant d'un bon état général. La majorité des auteurs considère la disparition de l'allergie cutanée chez le tuberculeux comme le témoin d'une baisse considérable de la résistance à la tuberculose. Aussi, certains d'entre eux ont-ils admis l'existence d'un cuti-pronostic (JOUSSET, LÉON BERNARD et BARON, SERGENT et PRUVOST), basé sur l'intensité de la cuti-réaction ; celle-ci, faite en série, permet de suivre l'évolution vers l'amélioration ou l'aggravation. Elle n'a de valeur qu'au point de vue du pronostic immédiat, fixant le degré de résistance de l'organisme au moment de l'épreuve, elle ne permet pas de conclusions à longue échéance ; elle ne peut non plus mesurer le degré des lésions anatomiques.

En ce qui concerne *l'enfant*, les opinions diffèrent beaucoup : alors que certains auteurs admettent que l'allergie cutanée disparaît souvent au cours des périodes avancées de la tuberculose, d'autres au con-

traire la voient persister jusqu'aux approches de la mort. Il semble que ces opinions contradictoires puissent s'expliquer du fait que les observations n'ont pas tenu compte de l'âge des enfants, ceux-ci ne réagissant pas de la même manière au cours de la première, de la deuxième et surtout de la troisième enfance (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, TURQUÉTY).

Au cours de la première enfance, dans les formes mortelles de tuberculose, dans la plupart des cas la cuti-réaction reste positive jusqu'à la mort ou jusqu'à la période agonique (DEBRÉ et LAPLANE ; NOBÉCOURT ; MARFAN ; BAYLAC et LASSERRE). TURQUÉTY, sur 8 méningites tuberculeuses, 2 méningites accompagnées de granulie généralisée, 2 granulies pulmonaires, constata que la cuti-réaction était restée positive durant toute l'évolution ; dans certains cas, elle a pu disparaître au stade ultime de la vie, 24 ou 36 heures avant la mort, n'ayant que la valeur d'un signe pré-agonique. LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA, sur 11 méningites, une broncho-pneumonie tuberculeuse et une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséreuse, trouvent toutes les cuti-réactions positives 24 heures avant la mort, sauf dans une méningite qui présentait une cuti-réaction négative, mais s'accompagnait d'un très mauvais état général.

Cette persistance de la cuti-réaction positive doit être attribuée à la conservation relative d'un bon état général ; la tuberculose évolutive mortelle du nourrisson a généralement une marche rapide, l'enfant

mourant sans présenter de cachexie (LESNÉ, MARQUÉZY et SAMITCA MARFAN). Le nourrisson affaibli peut présenter une anergie terminale comme l'adulte sans que la forme anatomo-clinique de la tuberculose évolutive intervienne (DEBRÉ et LAPLANE).

Au cours de la deuxième enfance, les réactions se comportent comme dans la première (LESNÉ).

Dans la troisième enfance, au contraire, la négativation peut se voir au cours des formes graves, à la phase terminale de la tuberculose ; elle s'observe surtout chez le grand enfant après 10 ans, principalement à la période pré-pubertaire ou pubertaire, au cours des formes ulcéreuses, traînantes, cachectisantes, de tuberculose, formes qui sont plus fréquentes chez le grand enfant que chez l'enfant plus jeune. C'est cette ressemblance avec les formes cachectisantes de l'adulte qui expliquerait la possibilité d'observer l'anergie tuberculeuse terminale (LESNÉ). TURQUÉTY émet une opinion analogue, mais pour lui la disparition de la cuti-réaction est infiniment moins fréquente dans les généralisations par voie sanguine (granulie pulmonaire, granulie généralisée, méningite tuberculeuse) qu'elle ne l'est au stade ultime de la tuberculose cavitaires. Et pour BAYLAC et LASERRE, la cuti-réaction chez le grand enfant est régie par les mêmes lois que chez l'adulte.

En résumé, il semble que dans les formes mortelles de tuberculose, les réactions tuberculiniques restent positives jusqu'à la période agonique, au cours de la première et de la seconde enfance, quelle que soit

la forme anatomique de la lésion ; elles peuvent se négativer chez le grand enfant, surtout après 10 ans. Il résulte de ces considérations que les caractères de la réactivité cutanée ne peuvent fournir aucune indication pronostique chez l'enfant, en particulier chez le nourrisson: - Nous aurons l'occasion, dans la deuxième partie de ce travail, de confronter avec ces opinions nos observations personnelles, en particulier les observations III et IV.

On sait que les réactions cutanées restent négatives après le contact infectant durant toute la période anté-allergique. Mais il existe des cas où la cuti-réaction peut n'être jamais positive chez l'enfant au cours des tuberculoses très rapidement évolutives, comme le prouvent les observations suivantes. LÉON BERNARD et DEBRÉ rapportent le cas d'un nourrisson qui, contaminé peu de jours après sa naissance, fit une tuberculose latente jusqu'au moment où une granulie l'emporta à l'âge de 4 mois 1/2. La cuti-réaction faite 15 fois au cours des quatre mois a toujours été négative. TURQUÉTY cite l'observation d'un nourrisson ayant eu des contacts journaliers avec un cavaire entre les 6^e et 7^e mois ; trois cuti-réactions faites aux 9^e, 10^e, et 12^e mois furent négatives ; l'enfant mourut au 12^e mois d'une méningite tuberculeuse avec une cuti-réaction négative. Le même auteur rapporte également l'observation d'une fillette de 13 ans n'ayant jamais réagi positivement ; elle fait un érythème noueux (au cours duquel, à vrai dire,

il n'est pas mentionné que la cuti-réaction ait été pratiquée), puis peu de temps après une granulie, la cuti-réaction était toujours négative. L'absence de réactivité tuberculinique serait due, dans ces cas, au fait que l'allergie n'a pas le temps de s'établir dans certaines formes très rapidement évolutives de tuberculose infantile.

Enfin, MARFAN signale que le traitement intensif par la tuberculine empêche la cuti-réaction d'être positive (VALLÉE, HAMBURGER). COULAUD a vu également les réactions tuberculiniques s'affaiblir chez un sujet allergique auquel il avait fait des injections sous-cutanées de B. C. G.

NÉGATIVATION CHEZ LE SUJET EN BONNE SANTÉ APPARENTE

L'allergie cutanée à la tuberculine peut donc disparaître sous l'influence de nombreux facteurs surajoutés, pathologiques ou physiologiques, généraux ou locaux, et aussi sous l'influence de la tuberculose elle-même à certaines périodes. En dehors de ces cas, où la négativation des cuti-réactions se trouve expliquée, des observations récentes semblent montrer que des sujets tuberculisés, bien portants, ne présentant aucun trouble pathologique, peuvent présenter des tuberculino-réactions nulles. Ces faits sont à l'heure actuelle très discutés.

MINET, sur cinq étudiants en médecine de première

année présentant une cuti-réaction négative sans aucune cause d'anergie décelable, trouve chez quatre d'entre eux à la radiographie des hiles chargés avec parfois des nodules calcifiés. Le cinquième avait eu une pleurésie séro-fibrineuse, et la radiographie montrait une surcharge hilare, des déformations diaphragmatiques, un effacement des culs-de-sac.

DÉBÉNÉDETTI, TRÉSARRIEUX et BALGAIRIES ont soumis à l'examen radiographique 130 jeunes soldats dont les cuti-réactions avaient été négatives à deux reprises. 34 eurent une image normale ; 96, une image anormale et, parmi ceux-ci, 11 des calcifications périhilaires ; 35, un renforcement ou flou plus ou moins accusé de la trame ; 49, à la fois des calcifications périhilaires et des modifications de la trame ; un, de la pachypleurite diaphragmatique.

POPPER et AUBERT, pratiquant des intradermo-réactions chez des élèves infirmières de 18 à 20 ans, trouvent 25 % de réactions négatives. Chez celles-ci, les radiographies montrèrent fréquemment des calcifications ganglio-pulmonaires.

GÉNÉVRIER rapporte le cas d'une jeune fille de 15 ans, asthmatique, ayant eu une broncho-pneumonie à quatre ans, dont la radiographie présentait des calcifications et à droite une ligne scissurale : la cuti-réaction et l'intradermo-réaction étaient négatives.

Enfin, COULAUD dit avoir observé à plusieurs reprises la négativité des cuti-réactions chez des enfants présentant des calcifications hilaires indé-

niables. En cas de calcifications pulmonaires, les réactions seraient, au contraire, toujours positives.

De nombreux auteurs, considérant ces images radiographiques (calcifications, condensations scissurales, tramite, etc.) comme des séquelles d'une tuberculose ancienne guérie, se demandent si ces faits ne sont pas dus à la disparition des bacilles vivants dans les lésions cicatricielles observées radiologiquement, entraînant une véritable guérison biologique de l'infection tuberculeuse, et par conséquent la disparition de l'allergie tuberculinique (POPPER et AUBERT); d'autres envisagent l'action d'états physiologiques inconnus (COULAUD).

GÉNÉVRIER au contraire, rappelant qu'il n'a jamais observé de cuti-réactions positives devenir négatives chez un sujet apparemment sain, se demande si d'autres affections pulmonaires que la tuberculose, comme les broncho-pneumonies, ne peuvent pas laisser des séquelles radiologiques semblables. Et PARAF, chez des urémiques et des hémiplégiques dont les radiographies présentaient des images de calcifications, n'a pas retrouvé ces calcifications à l'autopsie.

Un point important se dégage de cette discussion, c'est la prudence avec laquelle il convient de porter les diagnostics de hilite, de périhilite, de tramite, de calcifications, de scissurite, et la rigueur avec laquelle il faut interpréter ces images radiologiques avant de les rapporter à des séquelles de tuberculose.

Cependant, d'autres faits plus curieux ont été cons-

tatés. Telle est l'observation de RAMEL : chez un enfant de 8 ans, en bonne santé et cliniquement non tuberculeux, au cours d'une période d'observation de 3 mois, il constata à trois reprises une bactériurie tuberculeuse confirmée deux fois par l'inoculation positive au cobaye. Cependant, durant cette période, les cuti-réactions et les intradermo-réactions (en doses croissantes, en partant d'une dilution à 1 /10.000 pour arriver à la tuberculine pure) restèrent complètement négatives. L'enfant, revu 7 mois après son départ, ne présentait aucun processus tuberculeux actif, les urines étaient normales, et les cuti-réactions toujours négatives. Pour cet auteur, si l'allergie tuberculinique est liée de façon inéluctable à l'infection tuberculeuse, elle est surtout fonction du terrain sur lequel évolue le virus tuberculeux : les mêmes formes cliniques de l'infection tuberculeuse peuvent s'accompagner ou non d'allergie tuberculinique selon la susceptibilité allergique de l'organisme considéré.

SORREL a eu l'occasion d'observer plusieurs malades, atteints de tuberculose osseuse ou ostéo-articulaire indiscutable, dont l'état général était excellent, mais qui cependant présentaient des cuti-réactions et intradermo-réactions négatives. Il cite en particulier les cas suivants : un garçon de 14 ans, porteur d'un mal de Pott lombaire avec abcès iliaque dont le pus contenait des bacilles de Koch ; une petite fille atteinte d'arthrite du genou, semblant cliniquement tuberculeuse, qui mourut quelques mois plus tard de méningite tuberculeuse ; une enfant de

cinq ans présentant cliniquement et radiologiquement une tumeur blanche du genou.

D'autre part, GERNEZ et MARCHANDISE rappellent que les auteurs américains ont publié de nombreuses observations de sujets allergiques suivis pendant plusieurs années, chez lesquels ils virent la réactivité cutanée disparaître, sans aucune cause apparente, même en employant les intradermo-réactions à doses croissantes (AUSTRIAN, GEER, PARETZKY). Certains sujets auraient même récupéré leur réactivité cutanée ultérieurement, sans que l'examen clinique ou radiologique ait montré une évolution tuberculeuse (PARETZKY).

Tout récemment, en France, KOURILSKY et ONGSIAN-GWAN admettent que l'allergie cutanée peut disparaître à peu près complètement chez des malades guéris. Ayant suivi l'évolution de la cuti-réaction dans trois cas de primo-infection tuberculeuse, ils la trouvent positive au moment de la découverte du foyer ganglio-pulmonaire, très forte au moment où celui-ci rétrocedait, puis d'intensité décroissante, et enfin négative deux ans après la disparition radiologique complète du foyer. L'intradermo-réaction négative au $1/10.000$, se montra très faiblement positive au $1/1.000$. Ces auteurs, faisant remarquer que les trois enfants précédents demeurèrent à la campagne dès leur maladie, considèrent que la persistance de l'allergie tuberculinique observée en ville est due à ce que le sujet tuberculeux guéri est atteint de petites réinfections successives, et que, en l'absence

de ces réinfections, l'allergie cutanée peut disparaître à peu près complètement chez certains individus.

Dans un autre ordre d'idées, BEZANÇON a observé de nombreux enfants ou nourrissons, qui, malgré des contacts parfois importants et prolongés, ne réagissaient pas à la tuberculine dans les délais ordinaires où apparaissent ces réactions. Chez certains d'entre eux, le virage des réactions s'est fait tardivement, alors que l'enfant vivait depuis des années avec le parent tuberculeux, parfois après disparition du contaminateur. Envisageant la possibilité d'une période anté-allergique plus longue en cas d'infection à minima, BEZANÇON conclut que l'infection tuberculeuse peut ne pas se traduire par un état allergique.

Cette opinion est très contestée : MARFAN, au cours de nombreuses autopsies, n'a jamais trouvé de désaccord entre les résultats des cuti-réactions et ceux des autopsies ; DEBRÉ considère comme très exceptionnel qu'un sujet humain puisse être porteur de bacilles pendant des années et ne pas réagir à la tuberculine en intradermo-réactions à doses progressives et finalement très fortes ; LESNÉ affirme que les cuti-réactions sont toujours positives chez tous les enfants tuberculisés, en dehors de la période éruptive de la rougeole. Pour ces trois auteurs, la période anté-allergique n'excède généralement pas 2 à 3 mois.

En définitive, si intéressantes que soient les observations précédentes, qui tendent à montrer qu'un sujet tuberculisé peut ne pas réagir à la tuberculine même s'il est indemne de tout état pathologique, il convient de

les considérer jusqu'à nouvel ordre comme exceptionnelles ; on doit accepter la notion maintenant classique et solide qu'un sujet apparemment sain, présentant des réactions cutanées (cuti- et intradermo-réactions) tuberculiniques négatives, est vierge d'infection tuberculeuse.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS DE RÉACTIVATION PAR L'HISTAMINE DES CUTI-RÉACTIONS NÉGATIVÉES

Les conditions au cours desquelles une cuti-réaction positive peut devenir temporairement ou définitivement négative sont donc nombreuses, qu'il s'agisse de maladies ou d'états physiologiques. On conçoit que dans certains cas la négativité d'une cuti-réaction puisse compliquer singulièrement le diagnostic. C'est pourquoi il a paru intéressant à notre Maître M. le Docteur Julien HUBER et à nous-même de rechercher s'il était possible de faire réapparaître cette allergie cutanée par l'action de l'histamine sur les cuti-réactions à la tuberculine. D'autre part, cette recherche permettrait peut-être d'éclairer, dans une certaine mesure, le mécanisme de l'allergie tuberculinique, demeuré si obscur jusqu'alors.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

L'histamine, substance vaso-dilatatrice dérivée de l'histidine par perte de CO^2 , est considérée comme un constituant normal des tissus ; elle paraît s'y trouver en association plus ou moins labile avec d'autres substances pour former un ensemble complexe qui empêche sa dissociation (GOVAERTS). L'expérimentation a montré que toute irritation de la peau (chimique, thermique, électrique, mécanique) détermine la mise en liberté, de la part des cellules cutanées, d'une substance vaso-dilatatrice, se rapprochant beaucoup de l'histamine par ses effets cliniques et pharmacologiques (LEWIS, ALECHINSKY, GOVAERTS) ; JANKOWSKI a pu déterminer dans le sang provenant d'une tranche cutanée irritée l'apparition ou bien l'augmentation de la proportion d'histamine et des corps agissant d'une façon analogue. GOVAERTS, résumant toutes ces travaux, écrit : « Les résultats des recherches poursuivies jusqu'à présent constituent un faisceau de faits qui permettent de dégager une notion essentielle : c'est que toutes les réactions cutanées ont le même mécanisme, quel que soit l'excitant qui sollicite la peau ; il s'y forme des substances qui déterminent une vaso-dilatation locale d'abord, pour s'étendre ensuite par la diffusion des substances libérées. Il n'est donc plus possible de considérer la peau comme un organe de revêtement, capable d'absorber et d'éliminer, mais il faut l'envisager comme

un tissu capable d'élaborer des substances actives qui doivent sans aucun doute constituer un élément important dans le mécanisme de toute une série de processus biologiques et pathologiques. »

Or, les lésions qui constituent la papule de la cuti-réaction positive consistent essentiellement en vaso-dilatation et en infiltration inflammatoire. Cette vaso-dilatation est purement locale, se produit au voisinage même des cellules qui ont été au contact de la tuberculine ; tout s'est donc passé comme si ces cellules du derme avaient sécrété de l'histamine ou des substances voisines.

Aussi a-t-on pensé que l'adjonction locale d'histamine serait capable de renforcer la cuti-réaction sans altérer sa spécificité.

HISTORIQUE

Le premier, croyons-nous, ALÉCHINSKY a introduit localement dans ce but de l'histamine par ionisation et renforcé considérablement la réaction à la tuberculine. Chez cent malades atteints de tuberculose cutanée et ganglionnaire de formes variées, à la face externe du bras, sur une surface de 10 à 15 centimètres de côté, il pratique l'ionisation d'une solution d'histamine à 1 / 1.000, avec un courant galvanique de 5 milliampères pendant dix minutes. Dans la région intéressée, cette ionisation produit une rougeur intense avec infiltration œdémateuse, durant une heure environ. 24 heures après, il applique sur la région

ionisée une goutte de tuberculine de LOWENSTEIN « Dermotubine » de l'Institut dermothérapique de Vienne. La même application était faite sur l'autre bras servant de témoin. Le lendemain ou surlendemain, la comparaison des deux bras montrait une réaction nettement plus intense du côté histaminisé, la réaction étant papuleuse, fortement infiltrée, d'allure eczématoïde. Ce renforcement s'est manifesté sans une seule exception dans les cent cas observés.

EVEN et GAUTRELET, utilisant une solution de chlorhydrate d'histamine à 1 /10.000, ont pratiqué, sur des malades en traitement en sanatorium, simultanément : une cuti-réaction à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, une cuti-réaction à l'histamine, une cuti-réaction au mélange tuberculine + histamine, ainsi qu'une réaction témoin à l'eau distillée. Chez 14 sujets, présentant au bout de 24 heures une cutiréaction tuberculinique positive, les résultats furent comparables : la cuti-réaction au mélange tuberculine + histamine était très positive. Sur sept autres malades présentant une cuti-réaction tuberculinique négative, six eurent une cuti-réaction au mélange tuberculine + histamine positive ; le septième, très grand malade qui mourut peu après, n'eut aucune réaction positive. Ces auteurs concluent de la façon suivante : chez l'adulte « le test tuberculinique renforcé par l'histamine établit sans contestation l'état de l'organisme chez un tuberculeux avéré et ses dispositions de défense » ; chez l'enfant « la cuti-renforcée est de signi-

fication différente ; elle indique d'une façon plus précoce le sens de la réaction » ; enfin « l'histamine, comme l'adrénaline, produit une réaction locale en agissant sur les éléments vasculaires du derme ; si l'addition de ces produits ne modifie pas le sens de la réaction, elle permet de l'intensifier ou de la diminuer ». Ainsi, la cuti-réaction mixte à la tuberculine + histamine serait plus sensible que la cuti-réaction simple à la tuberculine.

CARLINFANTI, ayant pratiqué des intradermo-réactions avec des mélanges de tuberculine et d'histamine ou d'adrénaline, conclut : « On peut pour ainsi dire diffuser par l'histamine ou concentrer par l'adrénaline le processus réactionnel dans une zone cutanée plus ou moins étendue, donc modifier par ces substances les caractères de la réaction, sans qu'on puisse affirmer que l'une ou l'autre soit capable, au sens absolu, d'augmenter ou de diminuer son intensité, ou bien de révéler une réactivité à la tuberculine autrement inappréciable ».

HUBER, LIÈVRE et WELTI, ayant pratiqué des cuti-réactions à la tuberculine et des cuti-réactions au mélange tuberculine + chlorhydrate d'histamine à 1/10.000 sur un certain nombre d'enfants d'âges divers, n'ont observé aucun désaccord avec la cuti-réaction normale. Par contre, dans un cas, un procédé légèrement différent a fourni un résultat positif alors que la cuti-réaction avait été négative.

« Il s'agissait d'un enfant de 12 ans 1/2, entré dans le service le 16 janvier 1937, pour rhino-pharyngite

et bronchite légère, indemne de tout signe physique (clinique et radiographique) important.

La cuti-réaction pratiquée à l'entrée se montre négative le 18, à notre étonnement, car l'enfant a été en contact avec son père, décédé de tuberculose pulmonaire dans le courant de l'année précédente et avec sa mère actuellement en sanatorium (mais éloignée depuis six ans).

Une deuxième cuti-réaction, pratiquée le 18, se montre également négative le 20.

Le 23 janvier, on fait à l'avant-bras gauche de haut en bas :

une cuti-réaction à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur ;

une intradermo-injection de $1/4$ de milligramme d'histamine et sur la papule ainsi réalisée, une cuti-réaction à la tuberculine ;

une intradermo-injection de $2/10^e$ de cm^3 de tuberculine à $1/1.000$;

une intradermo-injection de 20 mgr. de chlorhydrate d'histidine, et sur celle-ci une cuti-réaction à la tuberculine.

Le 25 janvier, on note que toutes les réactions sont positives :

— la cuti-réaction et l'intradermo-réaction à la tuberculine sont moyennement positives ;

— les cuti-réactions sur histamine et sur histidine très fortement positives.

D'autre part, les deux cuti-réactions précédentes, datant respectivement de neuf et sept jours, pré-

sentent une réaction érythémato-papuleuse moyenne.

Une dernière cuti-réaction à la tuberculine, faite le 29 janvier (sans histamine), sera moyennement positive. »

Les auteurs concluent : « L'observation que nous avons faite montre déjà que la cuti-réaction sur papule d'histamine est plus intense que la cuti-réaction ordinaire. Elle permet, d'autre part, de supposer que cette action de l'histamine (*a priori* plus intense que celle de l'histidine qui fut ici injectée simultanément) n'est pas purement locale : l'histamine semble capable, chez un sujet touché par le bacille tuberculeux, d'éveiller la sensibilité tuberculinique dans un territoire cutané étendu et de façon relativement durable. »

Notons qu'en 1932, à propos d'études sur l'influence des facteurs locaux sur la réaction cutanée à l'histamine, ROUSSY et MOSINGER n'avaient jamais vu l'épreuve à l'histamine, pratiquée au voisinage d'une réaction tuberculinique, entraîner la réactivation de cette réaction.

Enfin, P.-P. LÉVY et CHASSAGNE, utilisant la tuberculine brute de l'Institut Pasteur et une solution de chlorhydrate d'histamine à 1/10.000, ont obtenu les résultats suivants sur des enfants de 2 à 15 ans :

chez 6 enfants ayant une cuti-réaction à la tuberculine négative, la cuti-réaction à la tuberculine + histamine n'a pas été positive ;

chez 5 enfants dont la cuti-réaction tuberculinique était franchement positive, la cuti-réaction mixte

a donné des résultats identiques dans 2 cas, a été très nettement plus faible dans un cas, a été nulle dans 2 cas ;

chez 11 enfants, sur lesquels une cuti-réaction à la tuberculine fut pratiquée à l'endroit où avait été faite une intradermo-réaction à l'histamine, les résultats fournis ont été semblables à ceux donnés par la cuti-réaction tuberculinique simple.

Toutes ces observations montrent combien les résultats précédemment obtenus sont contradictoires.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos recherches personnelles ont été faites à l'Hôpital Hérold dans le service de notre maître M. le Docteur Julien HUBER.

Technique. — Nous avons utilisé la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, et une solution de bichlorhydrate d'histamine à 1/2.000.

Les cuti-réactions simples à la tuberculine ont été pratiquées suivant la méthode que nous avons rappelée au début de cet exposé.

Pour expérimenter l'histamine, nous avons utilisé la cuti-réaction mixte au mélange tuberculine + histamine : après désinfection de la peau à l'éther, nous déposons une goutte de tuberculine et une goutte de la solution d'histamine que nous mélangeons ; la scarification au vaccinostylé est faite à travers ce mélange. Nous avons également employé la cuti-

réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine : après désinfection de la peau à l'éther, nous pratiquons l'injection intradermique de 2/10^e de cm³. de la solution d'histamine et sur la papule ainsi formée, nous faisons une cuti-réaction à la tuberculine suivant le mode habituel. Nous n'asséchoons les régions scarifiées qu'au bout de cinq minutes.

Dans les zones cutanées où nous avons appliqué l'histamine, apparaît, quelques instants après, une réaction connue sous le nom de *triade réactionnelle de Lewis* et caractérisée par :

- une rougeur locale au lieu même de la piqure ;
- une réaction érythémateuse de 3 à 7 cm. de diamètre ;
- une boule d'œdème au point de pénétration.

Cette réaction, prurigineuse, disparaît au bout de une à deux heures.

La lecture des réactions est faite 24 et 48 heures après, et en cas de réactions négatives, les jours suivants, pour éliminer la possibilité de réactions retardées.

Résultats. — Nous avons poursuivi cette étude chez l'enfant non tuberculeux à cuti-réaction négative, chez l'enfant nettement allergique, chez l'enfant tuberculeux à cuti-réaction négative, chez l'enfant présumé tuberculisé à cuti-réaction négative.

I. — Chez l'enfant non tuberculeux à cuti-réaction négative. Sur un certain nombre d'enfants non tuber-

culeux dont les cuti-réactions étaient négatives, nous avons fait :

- une cuti-réaction à l'histamine ;
- une intradermo-réaction à l'histamine ;
- une cuti-réaction simple à la tuberculine ;
- une cuti-réaction mixte à la tuberculine + histamine ;
- une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

Dans aucun cas, l'histamine, seule ou associée à la tuberculine, ne nous a donné de fausses réactions.

II. — *Chez l'enfant nettement allergique.* Nous avons recherché si les cuti-réactions au mélange tuberculine + histamine étaient plus intenses que les cuti-réactions à la tuberculine seule. Pour cela, nous avons pratiqué simultanément ces deux types de réaction sur 12 enfants âgés de 4 à 15 ans, dont les réactions tuberculiniques antérieures s'étaient montrées fortement positives.

Dans 3 cas, au bout de 24 heures, les résultats étaient identiques, rougeur et induration étaient de même dimension au niveau des deux réactions. Ce n'est qu'au bout de 48 heures que l'érythème s'est étendu plus largement au niveau des cuti-réactions mixtes.

Dans 5 cas, les cuti-réactions mixtes ont présenté, le deuxième jour, une induration et un érythème légèrement plus larges.

Dans un cas, les cuti-réactions mixtes ont été très

positives, phlycténulaires, alors que les cuti-réactions simples étaient moyennement positives.

Dans 3 cas, les cuti-réactions mixtes sont apparues nettement moins intenses, surtout au point de vue de l'infiltration dermique.

Ainsi, l'histamine présente une action variable : si elle paraît le plus souvent augmenter la réactivité cutanée, elle peut aussi la diminuer.

III. — *Chez l'enfant tuberculeux à cuti-réaction négative.* Nous avons ensuite cherché s'il était possible de faire apparaître la positivité des réactions chez des enfants porteurs d'affections nettement tuberculeuses, mais ne réagissant pas à la tuberculine.

OBSERVATION I

L'enfant B... Jacqueline, âgée de 7 ans, entre salle Bazin le 7 octobre 1937, pour céphalée, constipation, vomissements, température à 38°, tous ces signes durant depuis 15 jours. A l'examen : torpeur, mauvais état général, amaigrissement ; strabisme divergent ; la raideur de la nuque et le signe de Kernig sont manifestes. Le diagnostic de méningite tuberculeuse est porté, confirmé par l'examen du liquide céphalo-rachidien qui donne les caractères suivants : liquide clair, 103 lymphocytes au mm³, 72 hématies, présence de bacilles de Koch, albumine : 1 gr. 50.

Mais la cuti-réaction faite le 7 octobre reste négative.

Le 9 octobre, nous pratiquons sur le bras, à cinq centimètres l'une de l'autre : une cuti-réaction à la tuberculine, une cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine, une

cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

Le 10 octobre, toutes les réactions sont négatives ; le 11 octobre, même résultat ; l'enfant meurt le soir.

Dans ce cas, il s'agit d'une anergie terminale au cours de la troisième enfance, alors que l'état général était très touché ; cette observation concorde donc avec les faits énoncés dans la première partie de cet exposé.

L'histamine dans aucun procédé, n'a pu faire naître la réactivité cutanée à la tuberculine. Il est vrai qu'elle a été expérimentée environ 60 heures avant la mort, pour ainsi dire dans la période agonique.

OBSERVATION II

L'enfant T... Georgette, âgée de 11 ans, entre salle Bazin le 8 octobre 1937 pour constipation, vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement. A l'examen : enfant obnubilée, très amaigrée ; pas de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig. Température à 38°9.

La cuti-réaction faite le 8 octobre se montre douteuse les jours suivants (coloration rosée sur une largeur de 2 mm. avec induration très faible).

Le 9 octobre, l'examen du liquide céphalo-rachidien donne : 106 éléments au mm³, albumine : plus de 0 gr. 85, sucre : traces, présence de bacilles de Koch.

Le diagnostic de méningite tuberculeuse est dès lors certain.

Le 10 octobre, des signes méningés intenses apparaissent.

Le 11 octobre, nous pratiquons les trois types de cuti-réaction.

Le 12 octobre :

la cuti-réaction à la tuberculine est rose et indurée sur 2 mm.

La cuti-réaction mixte est identique à la précédente.

La cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine se montre à peine rose, sans induration.

Même aspect, le 13 octobre.

L'enfant meurt le 20 octobre.

Il s'agit donc d'un cas de méningite tuberculeuse de la grande enfance, où la cuti-réaction s'est montrée très faible en pleine période terminale.

La cuti-réaction mixte et la cuti-réaction simple faites en même temps neuf jours avant la mort semblent avoir été légèrement plus nettes que la première cuti-réaction à la tuberculine.

La cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION III

L'enfant C... François, âgé de 19 mois, entre salle Bergeron, le 14 septembre 1937.

Un mois auparavant, il avait présenté un accès fébrile ayant duré six jours, sans aucun signe. Puis, il était devenu somnolent, inappétent, abattu, de façon progressive. Amaigrissement de un kg. en un mois. On ne retrouve aucun contact, ni antécédent tuberculeux.

A son entrée, il présente une crise de contracture généralisée, sans mouvements cloniques.

L'examen ne montre pas de signe de Kernig, mais une

légère raideur de la nuque. Pas de signes de tétanie. Température : 37°5.

Examen ophtalmologique : réflexes iriens et fond de l'œil normaux ; très léger strabisme convergent.

Ponction lombaire : liquide hypertendu, clair, un peu moiré. Pas d'hématies ; 463 éléments au mm³ à prédominance lymphocytaire, quelques polynucléaires. Pas de germes à l'examen direct. Albumine : 0 gr. 71. Chlorures : 6 gr. 57. Sucre : 0 gr. 40. Réaction de Wassermann : négative.

La cuti-réaction, faite le 14 septembre, se montrera douteuse (rougeur de moins de 2 mm., induration linéaire très faible).

Un traitement par frictions mercurielles est institué.

Le 16 septembre, les 3 variétés de cuti-réactions sont pratiquées.

Le 18 septembre :

cuti-réaction à la tuberculine : pas d'érythème, à peine indurée ;

cuti-réaction mixte : léger érythème, induration nette de la largeur d'une pièce de 50 centimes.

cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine : érythème large de 2 mm., mais pas d'infiltration.

Le 18 septembre, une nouvelle ponction lombaire donne : liquide clair ; 248 éléments au mm³ à prédominance lymphocytaire, nombreux polynucléaires, pas d'hématies ; pas de germes à l'examen direct ; albumine : 0 gr. 56.

Le 21 septembre, l'enfant meurt. Autopsie impossible.

En résumé, il s'agit d'un cas de méningite très probablement tuberculeuse, survenue au cours de la première enfance, et présentant dans la période ter-

minale, sept jours avant la mort, une cuti-réaction très faible, douteuse. Ce fait constitue donc une exception aux opinions rapportées plus haut, à savoir que la cuti-réaction reste positive au moins jusqu'à la période agonique dans les tuberculoses mortelles de la première enfance.

D'autre part, la cuti-réaction mixte a donné un résultat nettement positif, alors que la cuti-réaction simple est restée douteuse. Quant à la cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine, elle n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION IV

L'enfant A... Micheline, âgée de 4 ans, entre salle Bergeron le 27 avril 1937, pour vomissements, diarrhée, durant depuis 8 jours. Elle aurait eu quelques crises convulsives.

A son entrée : température à 40°, enfant abattue, amaigrissement. L'examen des poumons révèle quelques râles de bronchite surtout aux bases. La rate est palpable, le foie normal, rien du côté de l'appendice. La gorge est normale. Pas de dyspnée, pas de signes méningés.

Une cuti-réaction faite le 27 avril se révèle négative les jours suivants.

Une hémoculture et un séro-diagnostic pratiqués le 28 avril se montrent négatifs.

Le 1^{er} mai, l'examen des urines ne révèle aucun germe. Mais une radiographie pulmonaire faite ce jour montre une image micro-nodulaire typique de granulie. La température est tombée à 37°5, mais va remonter assez rapidement à 39°.

Le 3 mai, nous essayons les cuti-réactions associées à

l'histamine : elles restent négatives. Répétées le 11 mai, elles sont toujours négatives. Une nouvelle radiographie faite le 8 mai révèle la même image granulique que celle du 1^{er} mai.

La température persiste, oscillant autour de 39°. Une dyspnée marquée apparaît. L'enfant meurt le 13 mai. Autopsie impossible.

En résumé, il s'agit d'un cas de granulie manifeste, survenu au cours de la deuxième enfance et présentant dans la période terminale une cuti-réaction négative 15 jours avant la mort. Là encore, ce fait constitue une exception aux opinions citées plus haut, disant que les cuti-réactions restent positives au moins jusqu'à la période agonique dans les tuberculoses mortelles de la deuxième enfance.

L'action de l'histamine n'a donné aucun résultat : toutes les réactions associées à cette substance sont restées négatives, même celles pratiquées 10 jours avant la mort.

OBSERVATION V

L'enfant V... Aldo, âgé de 9 ans 1/2, entre salle Bazin le 24 juin 1937, parce qu'il présente des vomissements, de la céphalée depuis 12 jours, et de la fièvre à 39° depuis 5 jours.

A l'examen des poumons : quelques râles sous-crépitaux para-hilaires à droite. Le reste de l'examen est négatif.

La cuti-réaction pratiquée le 24 juin reste négative.

Le 26 juin, l'examen des crachats ne montre pas de bacilles de Koch.

Une nouvelle cuti-réaction, faite le 29 juin, est toujours négative.

Le 30 juin, une radiographie pulmonaire révèle : dans le champ droit, une large plage opaque, triangulaire à base hilaire, surmontée d'une opacité arrondie ganglionnaire, et surtout dans les deux champs, une image micro-nodulaire manifeste de granulie.

Le 2 juillet, nous pratiquons une cuti-réaction simple à la tuberculine et une cuti-réaction mixte à la tuberculine-histamine ; elles restent négatives.

Le 10 juillet, nous faisons une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine. Mais l'enfant meurt le soir même.

Il s'agit donc, dans ce cas, d'une granulie, apparue dans la grande enfance, avec cuti-réaction négative dans la période terminale, 16 jours avant la mort ; ce fait concorde avec l'opinion des auteurs, pour lesquels la réactivité cutanée à la tuberculine peut disparaître, au cours de la grande enfance, dans la période terminale des tuberculoses mortelles.

Quant à l'action réactivante de l'histamine, elle est restée nulle : la cuti-réaction mixte faite 8 jours avant la mort a été négative. Malheureusement, la cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine a été faite trop tardivement.

OBSERVATION VI

Cette observation nous a été obligeamment communiquée par M. J.-A. LIÈVRE.

✓ L'enfant C... François, âgé de 8 ans, a présenté en 1935 une adénopathie cervicale, apparue progressivement et

insidieusement en quelques semaines ; elle était constituée de 10 à 12 ganglions de chaque côté, le long des sternocléido-mastoïdiens, durs, de la taille d'une noisette. Parallèlement, l'enfant présenta de la pâleur, de la fatigue, avec état subfébrile et mauvais état général. Puis la température redevint normale, les adénopathies persistèrent.

Le 1^{er} juillet 1937, l'enfant fut pris de douleurs abdominales, épigastriques, puis surtout périombilicales, d'intensité modérée, puis croissante, avec constipation opiniâtre.

Les douleurs devinrent si violentes que l'enfant s'alita quelques jours après.

La température prise depuis le 26 juillet était élevée.

Vers le 30 juillet, l'examen a montré :

De chaque côté du cou, des masses ganglionnaires énormes, constituées de ganglions durs, dont certains étaient fusionnés.

Au niveau du thorax : un petit épanchement pleural gauche.

L'abdomen tuméfié, présentait une ascite libre de volume moyen, avec une masse pâteuse perceptible dans le flanc gauche.

L'enfant avait un mauvais état général, il était pâle et maigre, le pouls rapide.

Le diagnostic de pleuro-péritonite tuberculeuse fut porté.

Du 1^{er} au 11 août, les douleurs abdominales persistèrent, la température présenta de grandes oscillations. Un examen de sang révéla une hyperleucocytose modérée avec légère polynucléose neutrophile.

Le 11 août, l'intervention fut décidée (D^r Raoul MONOD). Elle montra une ascite séro-fibrineuse avec un paquet de ganglions caséeux d'aspect tuberculeux typique.

Du 11 au 20 août, la fièvre élevée, les douleurs abdominales, les vomissements persistèrent ; l'alimentation était impossible, l'enfant se cachectisait.

Le 20 août, M. LIÈVRE note l'état suivant :

Enfant cachectique, très pâle, présentant une légère dyspnée, pas de signes méningés. Volumineuses adénopathies cervicales.

L'abdomen est tuméfié, l'ascite est peu abondante ; la palpation donne la sensation d'une résistance profonde.

Au niveau du thorax : sonorité normale, souffle hilaire bilatéral.

Radiographie pulmonaire : infiltration hilaire discrète, travées intercléido-hilaires unilatérales de type tuberculeux. Pas de granulie.

Une cuti-réaction à la tuberculine faite ce jour se montre négative 24 et 48 heures après.

Le 24 août : les vomissements persistent, une contracture discrète de type méningé apparaît.

Une nouvelle cuti-réaction à la tuberculine, et une cuti-réaction mixte à la tuberculine-histamine sont pratiquées : elles restent négatives.

Le 26 août, un syndrome méningé très accentué s'installe. L'enfant meurt le soir.

Inoculation au cobaye

Deux cobayes ont été inoculés le 12 août, l'un avec le liquide d'ascite (voie intrapéritonéale), l'autre avec un fragment de péritoine (broyé et injecté sous la peau).

Les cobayes ont été sacrifiés le 6 novembre ; l'examen a donné :

Cobaye n° 1 (liquide d'ascite) : aspect extérieur normal ; ganglions mésentériques de la dimension d'un pois en voie de caséification, avec dans le pus des bacilles alcool-acido-résistants ; foie et rate ne présentant pas de lésions.

Cobaye n° 2 (fragment de péritoine avec granulation

broyé et inoculé sous la peau) : sous la peau, au point d'inoculation, abcès caséifié contenant quelques bacilles acido-résistants ; foie, nombreux tubercules caractéristiques ; rate, hypertrophiée et également envahie ; dans la région paravertébrale, volumineux ganglion entièrement caséifié.

En résumé, il s'agit d'un grand enfant, atteint d'une affection manifestement tuberculeuse, cachectisante, et qui présentait dans la période terminale une cuti-réaction négative six jours avant la mort.

La cuti-réaction à la tuberculine + histamine, faite deux jours avant la mort, n'a donné aucun résultat.

Ainsi donc, l'expérimentation de l'histamine, faite sur des enfants manifestement tuberculeux dont les cuti-réactions tuberculiniques étaient négatives ou très faibles, a donné les résultats suivants :

Dans quatre cas (obs. I, IV, V, VI), l'histamine n'a présenté aucune action amplificatrice, qu'il se soit agi de cuti-réaction mixte à la tuberculine + histamine ou de cuti-réaction à la tuberculine sur intra-dermo-réaction à l'histamine, même lorsque ces réactions ont été pratiquées avant la période agonique ;

Dans un cas (obs. II), la cuti-réaction mixte a été légèrement plus nette qu'une cuti-réaction simple antérieure, douteuse, elle semble également avoir rendu plus nette une cuti-réaction simple faite en même temps qu'elle ;

Dans un cas (obs. III), la cuti-réaction mixte a été

nettement positive alors que la cuti-réaction simple restait douteuse.

Dans tous les cas, les cuti-réactions à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine sont restées négatives.

D'autre part, l'étude de ces observations montre que la cuti-réaction peut être négativée dans la période terminale des tuberculoses mortelles de la troisième enfance (obs. I, II, V₁ VI), comme nous l'avons vu dans la première partie de cet exposé. Mais elle met aussi en évidence que cette négativation peut se voir, en dehors de la période agonique, dans les tuberculoses mortelles de la première enfance (obs. III), et de la deuxième enfance (obs. IV), fait qui est en désaccord avec l'opinion des auteurs que nous avons relatée, mais qui présente un intérêt, en ce sens, qu'il ne faut pas toujours compter sur la positivité des cuti-réactions pour faire le diagnostic d'une tuberculose évolutive mortelle de la première ou de la seconde enfance.

IV. — *Chez l'enfant présumé tuberculisé à cuti-réaction négative.* Nous avons ensuite étudié ce que donnait l'action de l'histamine sur des sujets fortement soupçonnés d'être tuberculisés, et présentant une cuti-réaction négative.

OBSERVATION VII

L'enfant V... Emile, âgé de 18 mois, est amené consulter dans le service, le 30 septembre 1937, parce qu'il est anorexique et a maigri de 400 gr. en 15 jours.

L'examen montre l'existence d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales. Aux poumons : rien à l'examen clinique. Radiographie pulmonaire normale (le 30 septembre).

La cuti-réaction faite le 30 septembre reste négative.

Le père et la mère sont bien portants ; mais deux sœurs sont en préventorium et une sœur est morte de méningite tuberculeuse.

Le 2 octobre, nous pratiquons une cuti-réaction simple à la tuberculine et une cuti-réaction mixte à la tuberculine-histamine : elles restent négatives.

Le 7 octobre, une nouvelle radiographie pulmonaire est normale. Nous faisons une cuti-réaction simple à la tuberculine et une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

Le 9 octobre, la cuti-réaction simple est légèrement positive (rouge et indurée sur une largeur de deux mm.) ; la cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine est douteuse (à peine rouge et indurée). En même temps, la cuti-réaction simple et la cuti-réaction mixte, faites 5 jours avant et négatives, sont devenues légèrement positives (rougeur et induration de 2 mm.), de même que la cuti-réaction simple faite 8 jours avant.

Le 16 octobre, une radiographie permet de déceler une légère opacité du champ pulmonaire au voisinage du hile gauche. Une cuti-réaction à la tuberculine devient moyennement positive (rougeur et induration larges de 5 mm.).

Le 19 octobre, l'état général restant mauvais avec une température à 39°, l'enfant entre salle Bergeron.

Le 25 octobre, l'examen du produit de lavage d'estomac

ne révèle pas de bacilles de Koch. La température se maintient à 38°.

Le 30 octobre, radiographie pulmonaire : opacité homogène des 2/3 inférieurs du poumon gauche.

Le 6 novembre, l'enfant commence une rougeole, au cours de laquelle les cuti-réactions simples sont restées positives (il avait reçu du sérum de convalescent le 22 octobre).

Le 15 novembre, radiographie pulmonaire : l'opacité régresse, n'occupant plus que le 1/3 moyen du poumon gauche ; ombre hilare droite accusée.

Le 16 novembre, l'enfant fait une scarlatine. Notons que les cuti-réactions simples restèrent positives au cours de cette affection.

Il s'est donc agi d'un enfant ayant présenté un accident de primo-infection tuberculeuse à type spléno-pneumonique, dont la cuti-réaction a viré au moment de l'apparition de l'ombre radiologique.

Une cuti-réaction mixte à la tuberculine + histamine, faite en pleine période anté-allergique est restée nulle.

L'allergie est apparue au moment où nous avons pratiqué simultanément une cuti-réaction simple à la tuberculine (légèrement positive) et une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine (douteuse), celle-ci bien moins nette que la première.

Le fait que les trois réactions faites antérieurement se sont positivées en même temps que ces dernières témoigne-t-il d'une action sensibilisatrice de l'histamine ? Rien ne permet de distinguer cette action de l'action sensibilisatrice locale reconnue à la tuberculine.

OBSERVATION VIII

L'enfant N... Raymond, âgé de 12 ans, entre salle Bazin le 26 août 1937, pour fièvre, épistaxis, vertiges.

Examen des poumons : râles de bronchite à droite et quelques râles sous-crépitants dans l'espace interscapulo-vertébral droit. Le reste de l'examen ne montre rien. Température à 38°.

Une cuti-réaction simple faite ce jour restera négative, de même qu'une hémoculture et un séro-diagnostic.

Le 28 août, cuti-réaction négative.

Le 30 août, une radiographie ne montre rien de net, à part des hiles chargés.

Le 31 août, un examen d'urine ne montre aucun germe. La température se met à osciller entre 38, et 40° jusqu'au 9 septembre, sans signes pulmonaires, digestifs, urinaires, ou otitiques.

Le 3 septembre, hémoculture et séro-diagnostic se révéleront négatifs.

Le 7 septembre, nous pratiquons une cuti-réaction simple à la tuberculine et une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine : elles se montrent toutes deux légèrement positives dès le lendemain.

Le 9 septembre, la température revient aux environs de 37°.

Le 11 septembre, radiographie pulmonaire : hiles un peu plus denses, avec une légère opacité dans la région paracardiaque droite.

L'enfant sort du service le 26 septembre.

En résumé, il semble s'agir dans ce cas d'un enfant ayant présenté un tableau clinique de typho-bacillose, au cours de laquelle la cuti-réaction a viré.

On doit remarquer que ce virage s'est produit pour la cuti-réaction simple faite en même temps que la cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

OBSERVATION IX

L'enfant F. F., âgé de 8 ans, entre salle Bazin le 23 novembre 1937, pour angine pultadée avec température à 38°9.

Antécédents : rougeole, pneumonie droite (lobe moyen) en juillet 1937.

L'examen révèle, au niveau des poumons, quelques râles sous-crépitants aux bases après la toux. Le reste de l'examen est négatif.

La cuti-réaction faite ce jour restera négative.

Mais une radiographie pulmonaire présente une opacité non homogène, trabéculaire, partant du hile droit et s'étendant dans le parenchyme vers la base, cette image est surmontée d'une ombre latéro-trachéale droite probablement ganglionnaire ; de petits trabécules sombres irradiant du hile gauche.

Le 1^{er} décembre, après deux crochets à 39°, la température revient à 37°. La gorge est normale. Très bon état général. L'examen des poumons est négatif.

Le 6 décembre, nous pratiquons une cuti-réaction simple à la tuberculine, une cuti-réaction mixte à la tuberculine-histamine, une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

Le 7 décembre :

cuti-réaction simple : légèrement positive (indurée et rouge sur 2 mm.) ;

cuti-réaction mixte : un peu plus large que la précédente ;

cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine : négative.

Le 8 décembre : même aspect.

Mais les jours suivants, la cuti-réaction simple disparaît, alors que la cuti-réaction mixte persiste.

Le 13 décembre : une nouvelle cuti-réaction simple est négative.

Le 23 décembre : une cuti-réaction simple et une cuti-réaction mixte faites en même temps sont à nouveau légèrement positives.

Le 24 décembre : une cuti-réaction simple faite isolément sur l'autre bras est négative.

En somme, chez un enfant dont l'image radiologique est en faveur d'une tuberculose ganglio-pulmonaire, la cuti-réaction à la tuberculine est négative. Celle-ci est positive lorsqu'elle est faite en même temps qu'une cuti-réaction mixte, qui elle-même est un peu plus forte et surtout se montre plus durable. Une nouvelle cuti-réaction simple faite 7 jours après est de nouveau négative.

Nous avons également étudié les réactions de deux enfants ayant été vaccinés au B. C. G.

OBSERVATION X

L'enfant G... Jacques, âgé de 13 mois, est hospitalisé, salle Bergeron, le 24 avril 1937, pour fièvre durant depuis trois jours. L'enfant est pâle. L'examen, en particulier des poumons, ne révèle rien. La cuti-réaction faite ce jour sera

négative. La température oscille entre 38° et 40°. Il a été vacciné au B. C. G.

Le 27 avril, nous faisons une cuti-réaction simple et une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine. Elles restent négatives les jours suivants.

Le 28 avril, chute de la température de 40 à 37°.

Radiographie : ombre pneumonique dans la partie inférieure du poumon droit. Diagnostic : pneumonie.

L'enfant sort le 1^{er} mai.

Une cuti-réaction simple faite au début de décembre est négative.

OBSERVATION XI

L'enfant V... Françoise, âgée de 18 mois, ne grossit pas, n'a pas d'appétit. Elle a été vaccinée au B. C. G.

Le 16 novembre 1937, radiographie : légère ombre hilare droite se prolongeant vers la base.

Le 16 novembre, nous faisons une cuti-réaction simple à la tuberculine, une cuti-réaction mixte à la tuberculine-histamine, une cuti-réaction à la tuberculine sur intradermo-réaction à l'histamine.

La cuti-réaction simple sera douteuse les jours suivants, tandis que les deux autres réactions resteront nulles.

Ainsi donc, dans ces deux observations d'enfants vaccinés au B. C. G., l'histamine a été incapable de rendre positives les réactions cutanées.

En résumé, de ces observations d'enfants présumés tuberculisés présentant une cuti-réaction négative, on peut déduire :

Dans un cas (obs. VII), la cuti-réaction mixte n'a donné aucun résultat dans la période anté-allergique.

Dans un cas (obs. VIII), la positivité est apparue pour une cuti-réaction simple et une cuti-réaction associée à l'histamine, faites simultanément.

Dans un cas (obs. IX), de beaucoup le plus curieux, la réactivité cutanée n'est apparue que pour les cuti-réactions tuberculiniques associées à l'histamine, et aussi à distance pour les cuti-réactions simples faites simultanément à quelques centimètres de celles-ci ; cette réactivité ne s'est pas produite pour les cuti-réactions simples ultérieures sans histamine.

Dans deux cas d'enfants ayant été vaccinés par le B. C. G. (obs. X et XI), l'histamine a été incapable de rendre positives les réactions cutanées.

CONCLUSIONS

I. — Nos recherches dans la littérature sur les conditions dans lesquelles la cuti-réaction tuberculinique positive peut devenir temporairement ou définitivement négative nous ont amené aux conclusions suivantes.

Chez l'adulte, la négativation de la cuti-réaction est fréquente : elle peut se voir au cours de nombreuses maladies aiguës ou chroniques, ainsi que dans certains états physiologiques. Des facteurs d'ordre local peuvent également présenter cette action inhibitrice.

Au cours des formes graves de tuberculose, la négativation est un fait presque constant, qu'il s'agisse de tuberculose aiguë, de période terminale des tuberculoses chroniques, ou de poussée évolutive grave.

Chez l'enfant, au contraire, la négativation de la cuti-réaction ne constitue pas un phénomène courant, en dehors de la rougeole. La rougeole, dans la période éruptive, présente une action anergisante très habituelle mais non constante. Les autres maladies

n'exercent cette action que d'une façon très inconstante.

Au cours des formes mortelles de la tuberculose, il ressort de la lecture des auteurs que, dans la première et la seconde enfances, la cuti-réaction reste positive dans la plupart des cas jusqu'à la mort ou jusqu'à la période agonique, ce fait étant dû à l'absence de cachexie. Dans la troisième enfance, la négativation serait observée, surtout après la dixième année, au cours des tuberculoses traînantes, cachectisantes, plus fréquentes chez le grand enfant que chez l'enfant plus jeune.

II. — Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de notre Maître M. le Docteur Julien HUBER, six enfants présentant une tuberculose évolutive mortelle avec cuti-réaction négative dans la période terminale. Dans quatre cas, il s'agissait de la grande enfance. Mais dans un cas il s'agissait de la première, et dans un autre de la seconde enfance, et cela, en dehors de la période agonique.

Nous pensons donc qu'il ne faut pas éliminer de façon absolue le diagnostic de tuberculose évolutive, dans la première et la seconde enfances, sur la constatation de cuti-réactions négatives. Ceci montre l'intérêt des autres méthodes d'exploration de la sensibilité du derme à la tuberculine.

III. — Nous avons d'autre part recherché l'action de l'histamine sur les cuti-réactions à la tuberculine.

1^o *L'histamine, employée en cuti-réactions et en intradermo-réactions, seule ou associée à la tuberculine, ne nous a jamais donné de fausses réactions chez des enfants non tuberculeux présentant une cuti-réaction tuberculinique négative.*

2^o Sur 12 enfants nettement allergiques, nous avons recherché si les cuti-réactions au mélange tuberculine + histamine étaient plus intenses que les cuti-réactions simples à la tuberculine. *L'action de l'histamine s'est fait sentir le plus souvent dans le sens de l'augmentation, mais parfois aussi dans le sens opposé.*

3^o Nous avons cherché au moyen de l'histamine à faire apparaître la positivité des cuti-réactions chez des enfants porteurs d'affections nettement tuberculeuses, mais ne réagissant pas à la tuberculine. *Dans les six cas de tuberculose évolutive grave avec cuti-réactions négatives cités ci-dessus, cette tentative fut suivie de quatre échecs et de deux succès.*

4^o *Chez trois enfants pour lesquels il existait de sérieuses présomptions de tuberculose, mais dont les cuti-réactions étaient négatives, il y eut un échec et dans deux cas la cuti-réaction associée à l'histamine fut positive.* Mais dans ces deux cas, la cuti-réaction classique devint en même temps positive, de sorte qu'on pourrait interpréter ces faits comme l'éveil de la réactivité cutanée par la répétition des applications de tuberculine autant que par l'emploi de l'histamine.

Nos essais n'ont donc pas établi que l'emploi de

la tuberculine et de l'histamine associées dans les cuti-réactions permette bien souvent de déceler l'allergie tuberculinique lorsque la cuti-réaction classique est négative. *Mais ils montrent du moins qu'une réponse positive présente une valeur formelle, et que par conséquent cette méthode mérite d'être tentée ; une réponse négative par contre n'a aucune valeur.* Et dans ce dernier cas, pensons-nous, il conviendra toujours de contrôler le résultat par la méthode des intra-dermo-réactions à doses croissantes de tuberculine.

Vu : *Le Doyen :* Vu : *Le Président de la Thèse :*

TIFFENEAU

DEBRÉ

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris

ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALÉCHINSKY (A.). — Libération d'une substance analogue à l'histamine provoquée par irritation de la peau au moyen d'agents physiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, 1933, p. 1216.
- ALÉCHINSKY (A.). — Influence de l'histamine sur l'allergie cutanée à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVII, n° 38, 1934, p. 1214.
- ALIBERT (A.). — La cuti-réaction à la tuberculine. *La Clinique*, juin 1934, p. 184.
- AMSLER (R.) et RUAIS (E.). — Les rapports de la coqueluche et de la tuberculose chez l'enfant. *Monde médical*, 1^{er} janvier 1936, p. 20.
- ARMAND-DELILLE. — Article « Rougeole ». *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*, t. XVI, 1921.
- AUBERTIN (E.). — Le foie et la tuberculose. *Thèse de Bordeaux*, 1921-22.
- BAIZE (P.). — La cuti-réaction tuberculinique. *Gaz. des Hôp.*, n° 91, 13 novembre 1937, p. 1437, et n° 93, 20 novembre 1937, p. 1469.
- BAR (P.). — Tuberculose et grossesse. *Septième congrès de la tuberculose*, 1912, p. 101.
- BAR (P.) et DEVRAIGNE (L.). — De l'épreuve de la tuberculine chez la femme enceinte. *Rev. mens. d'Obst. et de Gyn.*, avril 1911, p. 245.
- BAR (P.) et DEVRAIGNE (L.). — De la sensibilité des femmes enceintes et récemment accouchées à la tuberculine. *L'Obstétrique*, n° 4, avril 1911, p. 345.

- BAYLAC (J.) et LASSERRE (J.). — La valeur de la cuti-réaction. *La Vie Médicale*, 25 février 1935, p. 153.
- BAZGAN (I.), SCHWARTZ (M^{lle} I.) et ANGELESCU (V.). — La cuti-réaction tuberculinique pendant l'évolution de la scarlatine. *Soc. Biol. de Bucarest*, séances des 18 mai et 1^{er} juin 1933, in : *C. R. Soc. Biol.*, n° 29, 1933.
- BEISKEN. — La rougeole active-t-elle la tuberculose ? *Zeitschr. f. Kinderh.*, t. XL, 1925-26, p. 353.
- BERGERON et BOURGAREL. — Coqueluche et tuberculose. *Rev. Phtis. Méd. Soc.*, mai-juin 1927, p. 189.
- BERLINER (M.). — Les réactions d'immunité vis-à-vis de la tuberculose dans la grippe. *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 1919, n° 9.
- BERNARD (L.). — Tuberculose et grippe. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1919, p. 104.
- BERNARD (L.). — La tuberculose pulmonaire. Masson éd., 1921.
- BERNARD (L.), BARON et BIGART. — Applications des réactions à la tuberculine à la clinique. *Rev. de la Tub.*, août 1920, p. 253.
- BERNARD (L.) et DEBRÉ (R.). — Enfant contaminé dans les premiers jours de sa vie et dont la tuberculose reste latente jusqu'aux accidents terminaux suraigus. *Rev. de la Tub.*, 1921, p. 51.
- BERNARD (L.), LAMY (M.) et DUMANS (M^{lle}). — La prétendue influence de la coqueluche sur la tuberculose du nourrisson. *P. M.*, n° 76, 21 septembre 1932, p. 1429.
- BERNARD (L.) et PARAF (J.). — L'action anergique de la rougeole et la séro-réaction de Widál. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 juin 1915, p. 451.
- BEZANÇON (F.). — Les bases actuelles du problème de la tuberculose. Gauthier-Villars éd., 1922.
- BEZANÇON (F.), BRAUN (P.), FREY-RAGU (M^{me}) et CHRISTIAN PAUL. — La contagion tuberculeuse chez les enfants dans le groupe familial. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXVIII, n° 27, 20 juillet 1937, p. 64.
- BEZANÇON (F.), BRAUN (P.), FREY-RAGU (M^{me}) et ARRIBEAUTE. — Le nourrisson après contact tuberculeux. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXVIII, n° 27, 20 juillet 1937, p. 68.
- BEZANÇON (F.), BRAUN (P.), FREY-RAGU (M^{me}) et RAYMOND (M^{lle}). — La signification des cuti-réactions nulles à la tuber-

- culine et des virages tardifs de la réaction. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXVIII, n° 27, 20 juillet 1937, p. 71.
- BEZANÇON (F.) et PHILIBERT (A.). — L'allergie tuberculinique et le problème du terrain dans la tuberculose. *Paris Médical*, 9 février 1924, p. 129.
- BLOOMFIELD et MATEER. — Modifications de la sensibilité de la peau à la tuberculine dans la grippe épidémique. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, août 1919, n° 342, p. 239.
- BOCHALLI. — Grippe et tuberculose. *Münch. Med. Woch.*, n° 12, 21 mars 1919.
- BOCK. — La capacité de réaction des différentes formes tuberculeuses à l'excitation tuberculinique. *Beitr. z. Klin. der Tuberk.*, t. LXXXIV, 1933-34, p. 374.
- BÉCQUET (R.). — Contribution à l'étude clinique de la cuti-réaction à la tuberculine. La cuti-réaction à la période de généralisation tuberculeuse dans la première enfance. *Thèse de Paris*, 1922.
- BOHN (A.). — La cuti-réaction à la tuberculine. *L'hôpital*, avril 1934, p. 249.
- BONNET (H.). — Grippe et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1920.
- BOQUET (A.). — Sur le mécanisme des réactions allergiques du derme à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, 9 mai 1931, p. 109.
- BOUVEYRON (A.). — Augmentation considérable des réactions à la tuberculine par addition d'adrénaline, et action antagoniste de la quinine et d'autres substances. *C. R. Soc. Biol.*, t. II, 12 novembre 1921, p. 834.
- BOUVEYRON (A.). — Méthode pour amplifier les cuti-réactions à la tuberculine et pour prévenir les réactions tuberculiniques à distance. *Rev. de la Tub.*, juin 1932, p. 603.
- BRICAIRE (P.). — Le réveil de la tuberculose par la grippe. *Thèse de Paris*, 1919.
- CALMETTE (A.). — Relations entre l'allergie tuberculinique et l'immunité dans la tuberculose. *P. M.*, n° 73, 1932, p. 1382.
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson éd., 1936. (La cuti-réaction de Von Pirquet, p. 653. Spécificité des réactions tuberculiniques locales, p. 676. Anergie, p. 685).

- CARLINFANTI (E.). — L'influence de l'histamine et de l'adrénaline sur l'intradermo-réaction à la tuberculine chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 123, 1936, p. 445.
- CARNOT (P.), BÉNARD (H.), BIANCANI (E.) et AZERAD. — Action empêchante locale de l'irradiation par les ultra-violets sur les réactions cutanées à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, 96, 2 avril 1927, p. 915.
- CAYREL, FONTAINE et DESCOFFRE. — Diminution des propriétés agglutinantes du sérum chez les grippés. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, n° 9, p. 289.
- CHOFFÉ (F.). — Du rôle des maladies infectieuses (rougeole, coqueluche, scarlatine) dans l'étiologie de la tuberculose de la deuxième enfance. *Thèse de Paris*, 1929.
- CLIQUET (B.). — Etude comparée des réactions tuberculiniques des vieillards. *Thèse de Paris*, 1930.
- COMBY. — La cuti-réaction à la tuberculine. *Arch. méd.enf.*, 1908, p. 775.
- COMBY. — La cuti-réaction à la tuberculine. *C. R. assoc. franç. de pédiat.*, in *Bull. Méd.*, 18 octobre 1911.
- CORDEY (F.). — Etude sur l'étiologie de la tuberculose chronique dans la deuxième enfance. *Thèse de Paris*, 1925.
- COULAUD (E.). — La cuti-réaction à la tuberculine pendant les règles et après ovariectomie. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 février 1921, p. 155.
- COULAUD (E.). — Corps thyroïde et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1922.
- COULAUD (E.). — La valeur des réactions tuberculiniques négatives. *Rev. de la Tub.*, t. II, n° 10, décembre 1936, p. 1185.
- COURCOUX, LELONG et CORDEY. — Note sur un cas parisien de mélitococcie. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922, p. 1104.
- DANIELLO (L.). — Contribution à l'étude des prétendus états anergiques observés chez les hépatiques tuberculeux. *Ann. de méd.*, t. XV, 1924, p. 268.
- DÉBÉNÉDETTI (R. L.) et BALGAIRIES (E.). — Cuti-réaction tuberculinique et fièvre. *Rev. de la Tub.*, t. II, 10 octobre 1936, p. 1097.

- DÉBÉNÉDETTI (R. L.), TRÉSARRIEUX (P.) et BALGAIRIES (E.). — Cuti-réactions tuberculiniques négatives et états radiologiques. *Rev. de la Tub.*, t. II, 10 octobre 1936, p. 1098.
- DEBRÉ (R.). — L'anergie dans la grippe. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXI, 1918, p. 913.
- DEBRÉ (R.). — Le début de la tuberculose chez le nourrisson. *Echo méd. du Nord*, n° 34, t. II.
- DEBRÉ (R.). — Le diagnostic de la tuberculose du nourrisson. *La médecine*, 1921, n° 8, p. 626.
- DEBRÉ (R.). — Sur les cuti-réactions à la tuberculine. *Soc. Péd. Paris*, t. XXVII, 8 juin 1929, p. 287.
- DEBRÉ (R.). — Sur les cuti-réactions à la tuberculine. *Soc. Péd. Paris*, t. XXVIII, 20 mai 1930, p. 232.
- DEBRÉ (R.) et BONNET (H.). — Allergie et immunité dans la tuberculose. *Paris Médical*, 7 janvier 1933, p. 29.
- DEBRÉ (R.) et JACQUET (P.). — Grippe et tuberculose. *Paris médical*, 3 janvier 1920.
- DEBRÉ (R.) et JACQUET (P.). — Le début de la tuberculose humaine. La période anté-allergique de la tuberculose. Pénétration silencieuse du bacille tuberculeux dans l'organisme du nourrisson. *Ann. de méd.*, février 1920, n° 2, t. I, p. 122.
- DEBRÉ (R.) et JOANNON. — La rougeole. Masson éd., 1926.
- DEBRÉ (R.) et LAPLANE. — La cuti-réaction au cours de la tuberculose évolutive mortelle du nourrisson. *Rev. de la Tub.*, août 1922, n° 4, p. 349.
- DEBRÉ (R.) et PAPP (M^{me} K.). — Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive à la tuberculine pendant la rougeole. *Ann. de méd.*, 1926, t. I, n° 6, p. 576.
- DEBRÉ (R.) et PAPP (M^{me} K.). — Sur la cuti-réaction tuberculinique au cours de la rougeole et la rubéole. *C. R. Soc. Biol.*, 5 juin 1926, t. XCV, p. 29.
- DEBRÉ (R.), PARAF (J.) et DAUTREBANDE (L.). — La période anté-allergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. *Ann. de méd.*, t. XI, 1921, p. 443.
- DECRESSAC (G.) et JACQUELIN (A.). — Contribution à l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine chez les opérés. *C. R. Soc. Biol.*, 28 juin 1924, p. 272.
- DOPTER (C.) et JAUSION (H.). — Les conséquences pathologiques

- et épidémiologiques de l'anergie grippale. *Paris médical*, 12 septembre 1925, p. 225.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE et de SÈZE. — Grippe et tuberculose. *Encyclop. méd. chir., Mal. Inf.*, t. I.
- DUMANS (M^{lle}). — L'influence de la coqueluche sur la tuberculose du nourrisson. *Thèse de Paris*, 1932.
- EVEN (R.) et GAUTRELET (M.). — Le conditionnement de la cuti-réaction à la tuberculine et son intérêt en clinique. *P. M.*, 5 décembre 1936, n° 98.
- FAYET (DU) DE LA TOUR. — L'anergie tuberculinique chez les hépatiques. *Thèse de Paris*, 1922.
- FERNBACH. — Cures tuberculiniques prolongées sans réactions focales ou générales apparentes cliniquement, et l'état d'insensibilité provoqué par ces cures. *Beitr. zur klinik d. Tuberkulose*, t. LXXXI, 1932, p. 301.
- FISSINGER (N.) et BRODIN (P.). — La tuberculose aiguë au cours des hépatites alcooliques. L'anergie hépatique. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 14 octobre 1921, p. 1314.
- FISSINGER (N.) et BRODIN (P.). — L'anergie hépatique dans la tuberculose. *Ann. de méd.*, t. XI, n° 6, juin 1922, p. 474.
- FLANDIN (C.), POUMEAU-DELILLE (G.) et LE MELLETIER (J.). — A propos des variations des réactions cutanées à la tuberculine au cours de la syphilis secondaire. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 52, 23 octobre 1936, p. 1351.
- FRAENKEL. — De l'influence de la rougeole sur la reviviscence et l'aggravation des maladies antérieures. *Thèse de Paris*, 1897.
- FROMMEL (Ed.), SIERRO (Ad.) et BACHMANN (W.). — Anergie non spécifique à la tuberculine, rapport entre le pouvoir de résorption de la peau et l'intradermo-réaction. *P. M.*, n° 61, 2 août 1933, p. 1218.
- GABRIEL (E.). — Effect of whooping cough on pathogenesis of tuberculosis ; study in 1995 children. *Wien. med. Wchr.*, 82, 24 septembre 1932, p. 1232.
- GAVET. — De l'influence de certaines affections et l'état de gestation sur les réactions à la tuberculine. *Thèse de Paris*, 1911-12.
- GAZEAU. — Rougeole et tuberculose. Réactions tuberculiniques. *Thèse de Paris*, 1910.

- GÉNÉVRIER. — Discussion de la communication de Popper et Aubert. *Rev. de la Tub.*, t. II, 8 février 1936, p. 460.
- GERNEZ (C.). — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. *Thèse de Lille*, 1923-24.
- GERNEZ (C.) et MARCHANDISE (C.). — Influence de la fièvre provoquée sur l'allergie cutanée tuberculinique chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 462.
- GERNEZ (C.) et MARCHANDISE (C.). — Action de certains facteurs non spécifiques sur l'intensité de la cuti-réaction tuberculinique. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, 11 février 1935, p. 996.
- GERNEZ (C.) et MARCHANDISE (C.). — La spécificité des réactions cutanées tuberculiniques. *Rev. d'immunologie*, juillet 1935, p. 315.
- GERNEZ (C.) et MARCHANDISE (C.). — Les réactions cutanées tuberculiniques négatives. *Echo méd. du Nord*, t. V, 7 juin 1936, p. 977.
- GOYAERTS (A.). — L'histamine, ses propriétés et son rôle en dermatologie. *Rev. franç. de dermat. et de vénéréol.*, 10, mars 1934, p. 131.
- GRÈZE. — Les rapports de la rougeole avec la tuberculose. *Thèse de Paris*, 1902.
- HALLÉ (J.). — Article « Scarlatine ». *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*, t. XVI, 1921.
- HRUSZEK (H.). — Action désensibilisatrice locale par la tuberculine sur une dermite arsenicale consécutive. *Rev. franç. de dermat. et vénéréol.*, 10, mars 1934, p. 138.
- HUBER (J.), LIÈVRE (J.-A.) et WELTI (J.-J.). — Sensibilisation cutanée à la tuberculine par l'histamine. *Soc. Pédiat. Paris*, séance du 16 février 1937.
- HUC (G.), FITTE et DE WILLIENCOURT. — Les cuti-réactions locales à la tuberculine. *Soc. Pédiat. Paris*, 9 juillet 1929, p. 409.
- HUDELO. — Article « coqueluche ». *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique*, fasc. IX, 1908.
- HUTINEL. — Grippe et tuberculose. *Leçon clinique aux Enfants-Malades*, 6 février 1920.
- HUTINEL (V.). — Rougeole et tuberculose. *Journal des praticiens*, 1908, p. 785.

- HUTINÉL (V.). — Traité des maladies des enfants.
- JANBON, RATIÉ et VEDEL (A.). — Tuberculose pulmonaire consécutive à une fièvre ondulante. Etude parallèle des variations des réactions sérologiques et allergiques. *Arch. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, septembre 1935, p. 536.
- JANKOWSKI (J.). — La libération de l'histamine dans la peau de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, t. III, 21 octobre 1932, p. 318.
- JEAN (A.). — Cuti-réaction dans les tuberculoses osseuses. *Rev. belge de la Tub.*, 1924.
- JEANNET (P.). — L'anergie au cours de la gestation et de la puerpéralité. *Thèse de Paris*, 1920.
- JOUSSET (A.). — La cuti-réaction à la tuberculine. *Journal méd. franç.*, septembre 1922, p. 365.
- JOUSSET (A.). — Valeur diagnostique de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte. L'anergie accidentelle. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mai 1926, p. 834.
- KOCH (H.). — L'influence de la rubéole sur la cuti-réaction à la tuberculine. *Wiener Med. Wochschr.*, 5 novembre 1932, t. LXXXII, n° 45, p. 1397.
- KOURILSKY (R.) et ONG-SIAN-GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. *Rev. de la Tub.*, t. III, n° 3, mars 1937, p. 345.
- KRANNHALS. — L'influence des processus fébriles aigus sur la réaction locale à la tuberculine. *Münc. med. Woch.*, 1910, t. I, n° 16, p. 836.
- LABBÉ (M.) et BOULIN (R.). — La cuti-réaction à la tuberculine chez les diabétiques. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 mai 1924, p. 701.
- LAVERGNE (V. DE). — Allergie et anergie en clinique. Doin éd., 1931.
- LAVERGNE (V. DE) et DÉBÉNÉDETTI. — Anergie morbilleuse et réflexe oculo-cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, 10 février 1931, t. CVI, n° 10, p. 826.
- LAVERGNE (V. DE) et ACCOYER (H.). — Le facteur humoral dans l'anergie morbilleuse. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 novembre 1936, p. 1420.
- LEFEBVRE (G.). — Cuti-réaction et tuberculose de l'enfance. *Echo méd. du Nord*, t. I, p. 445, 25 mars 1934.

- LÉGER. — Sur le pronostic de la coqueluche. *Thèse de Paris*, 1909.
- LELONG (M.) et RIVALIER (E.). — Syphilis et tuberculose : l'nergie syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 février 1923, p. 327.
- LEREBoullet (P.). — La grippe. *Paris médical*, 16 novembre 1918.
- LEREBoullet (P.). — La grippe. J. B. Baillière éd., 1926.
- LEREBoullet (P.) et BAIZE (P.). — Rougeole et cuti-réaction tuberculinique. *Arch. méd. enf.*, 12 décembre 1931, p. 701.
- LESNÉ (E.). — La valeur de la cuti-réaction. *La vie médicale*, 25 février 1935, p. 153.
- LESNÉ (E.) et COFFIN. — Valeur diagnostique de la cuti-réaction à la tuberculine chez le jeune enfant. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mai 1926, p. 787.
- LESNÉ (E.), MARQUÉZY et SAMITCA. — La cuti-réaction à la tuberculine chez l'enfant. *Progrès médical*, 5 mars 1927, p. 345.
- LESNÉ (E.), RONGET (D.) et LOISEL (G.). — La cuti-réaction et sa valeur diagnostique chez l'enfant. *La médecine scolaire*, 22, p. 36, 1^{er} février 1933.
- LETULLE (R.). — Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1911-12.
- LÉVY (P.-P.) et CHASSAGNE (P.). — Sur les cuti-réactions à la tuberculine et l'histamine associées. *Soc. Pédiat. Paris*, n° 3, s. du 16 mars 1937.
- MANTOUX (C.). — Intradermo-réaction à la tuberculine. *C. R. Acad. des Sc.*, 10 août 1908, t. CXXXVII, p. 355.
- MARCHANDISE. — La cuti-réaction tuberculinique. Sa place en pathologie générale. *Thèse de Lille*, 1934-35.
- MARFAN (A. B.). — La cuti-réaction. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose des enfants du premier âge. *P. M.*, n° 98, 8 décembre 1923, p. 1025.
- MARFAN (A. B.). — *Le nourrisson*, mars 1924, p. 73.
- MARIE (J.). — Coqueluche et tuberculose. *Encyclop. méd. chir.*, Mal. Inf., t. I.
- MINET (J.). — La valeur de la cuti-réaction. *La Vie Médicale*, 25 février 1935, p. 153.

- MIOCHE (G.). — Etude sur la cuti-réaction à la tuberculine dans l'enfance. *Thèse de Paris*, 1919.
- MOLTSCHANOFF (V. I.). — Observations de la réaction à la tuberculine de Pirquet au cours des maladies infectieuses aiguës de l'enfant. *Jahrb. f. Kinderh.*, 5 avril 1912, t. LXXV, p. 435.
- MOUISSET (F.). — Coqueluche et tuberculose. *Rev. de la Tub.*, 1926, p. 592.
- NOBÉCOURT (P.). — Les réactions cutanées à la tuberculine négatives dans les affections de l'appareil respiratoire chez les enfants. *Progrès médical*, Paris, 1922, XXXV, p. 28.
- NOBÉCOURT (P.). — Coqueluche et tuberculose. *Journal de médecine de Paris*, 15 avril 1922.
- NOBÉCOURT (P.). — *Bull. Acad. Méd. Paris*, 15 juillet 1924, p. 906.
- NOBÉCOURT (P.). — Rougeole et tuberculose. *Progrès médical*, 9 mars 1929, p. 429.
- NOBÉCOURT (P.) et BABONNEIX. — Réactions tuberculiniques : in *Traité de Pédiatrie*, t. II, p. 764.
- NOBÉCOURT (P.) et FORGERON (H.). — La cuti-réaction à la tuberculine dans la coqueluche. L'anergie tuberculinique. *Arch. méd. enf.*, 1922, p. 394.
- NOBÉCOURT (P.), LIÈGE et HERR (Mlle). — Rougeole et tuberculose. *Arch. méd. enf.*, t. XXXIII, p. 65, février 1930.
- NOBÉCOURT (P.), MARTIN (R.) et LIÈGE (R.). — Recherches relatives à la tuberculose chez trois enfants atteints de lymphogranulomatose maligne. *Arch. méd. enf.*, 36, p. 73, février 1933.
- NOBÉCOURT (P.) et PARAF. — L'anergie tuberculinique au cours de la grossesse. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 novembre 1919, p. 1013.
- NOBÉCOURT (P.) et PARAF. — Influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire et pleurale. *P. M.*, n° 14, 18 février 1920, p. 133.
- NOBÉCOURT (P.) et PARAF. — Sur la tuberculose du premier âge. *Paris médical*, 6 janvier 1923, p. 18.
- OELSNIITZ (d'). — Le kala-azar met-il les sujets atteints en état d'anergie ? *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mars 1934, p. 409.

- OLMER (D.) et MASSOT. — *Rev. méd. de France et des Colonies*, juin 1925.
- OPPERT (E.). — Cuti-réactions à la tuberculine. *Thèse de Paris*, 1908.
- PAISSEAU (G.) et TIXIER (L.). — L'intradermo-réaction dans la fièvre typhoïde. *C. R. Soc. Biol.*, 29 mai 1909, p. 877.
- PAISSEAU (G.) et TIXIER (L.). — Quelques remarques à propos de 1.900 cas d'intradermo-réactions à la tuberculine chez l'enfant. *Paris médical*, 27 janvier 1912, p. 206.
- PARAF (J.). — Cuti-réactions en série au cours de la deuxième enfance. *Rev. de la tub.*, 1928, t. IX, p. 426.
- PARAF (J.). — L'immunité au cours de la tuberculose. Masson éd., 1936.
- PARAF (J.). — Discussion de la communication de Popper et Aubert. *Rev. de la Tub.*, t. II, 8 février 1936, p. 460.
- PARAF (J.) et BERNARD (J.). — Fièvre scarlatine et tuberculose. *Encyclop. méd. chir.*, Mal. Inf., t. I.
- PARAF (J.) et BERNARD (J.). — Rougeole et tuberculose. *Encyclop. méd. chir.*, Mal. Inf., t. I.
- PARAF (J.) et MORHANGE (P.). — Contribution à l'étude du phénomène de l'anergie tuberculinique au cours de la rougeole. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 avril 1936, p. 578.
- PATTE (Andrée). — Documents sur la valeur diagnostique et pronostique de la cuti-réaction à la tuberculine. *Thèse de Paris*, 1918-19.
- PEZZANGORA (Filippo). — La réaction tuberculinique des hépatiques comparée à celle des malades atteints d'affections anergisantes, des points de vue qualitatif et quantitatif. *Arch. des mal. de l'app. digest. et des mal. de la nutrition*, n° 2, t. XXVI, février 1936, p. 177.
- PIRQUET (Von). — *Deutsches med. Woch.*, juillet 1908. (Bull. soc. péd. Paris, t. X, 1908, p. 311. Bull. méd., août et novembre 1908. Semaine méd., 24 avril 1908).
- PLATONOV (G.). — Le rôle des hormones dans l'allergie. *Rev. de la Tub.*, t. I, juillet 1935, p. 797.
- POPPER (M.) et AUBERT (H.). — Tuberculino-réactions et calcifications pulmonaires. *Rev. de la Tub.*, t. II, 8 février 1936, p. 460.

- PREISICH. — *Congrès de médecine de Budapest*. Septembre 1907.
- RAMEL (E.). — D'une anergie tuberculinique paradoxale au cours d'une bactériurie tuberculeuse transitoire. *Arch. int. de méd. expér.*, 7, décembre 1932, p. 633.
- REMBERT. — Contribution à l'étude des tests de la tuberculose chez le vieillard. *Thèse de Lille*, 1929-30.
- RENON. — La grippe de 1918. *Paris médical*, 16 novembre 1918.
- RIBADEAU-DUMAS. — Tuberculose de l'enfant, in *Traité de Path. méd. et de thérap. appliquée*, t. XVIII, Maloine édit., Paris, 1924.
- RIST (E.). — La tuberculose. Colin édit., 1927.
- ROBERT (Y.). — La tuberculose cutanée après rougeole. *Thèse de Paris*, 1930.
- ROGER. — Article « tuberculose ». *Nouveau traité de médecine*, t. IV, 1925.
- ROLLY (F.). — L'influence des diverses maladies sur la cuti-réaction de Von Pirquet. *Muench. Méd. Woch.*, 1^{er} novembre 1910, t. LVII, n° 44, p. 2275.
- ROZENBLAT (H.). — Contribution à l'étude des réactions locales à la tuberculine. *Arch. méd. enf.*, décembre 1911, p. 925.
- ROUBIER. — Grippe et tuberculose. *Lyon Médical*, septembre octobre, novembre 1919.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Sur l'influence de certains facteurs locaux dans la réaction cutanée à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 109, 15 janvier 1932, p. 26.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Sur le mécanisme de l'érythème histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, 109, 22 janvier 1932, p. 103.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — La réaction cutanée locale à l'histamine. Ses modifications physiologiques et pathologiques. Son mécanisme. *P. M.*, 26 avril 1933, p. 665.
- SALEUR et MOSINGER. — Cuti-réactions tuberculiniques et modifications cutanées. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII; 24 avril 1928, p. 1356.
- SAMITCA. — Contribution à l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'enfant. Sa valeur diagnostique et pronostique. *Thèse de Paris*, 1927.

- SCHEEL (O.). — La réaction cutanée à la tuberculine comparée aux thoracogrammes. *Nordisk medisinsk tidsskrift*, t. XIII, n° 20, 15 mai 1937, p. 761.
- SCHIEFFER. — *Monatschr. f. kinderheilk.*, 15, 1918, p. 189.
- SCHLEMMER (A.). — Du pronostic de la coqueluche à l'hôpital. *Thèse de Paris*, 1914.
- SERGEANT (E.). — Tuberculose et grossesse, *P. M.*, 5 juillet 1913, n° 55, p. 553.
- SERGEANT (E.). — Etudes cliniques sur la tuberculose. 1919, p. 351.
- SERGEANT (E.). — Etudes cliniques sur la tuberculose. Maloine éd., 1920.
- SERGEANT (E.). — La tuberculose en général, in *Traité de Path. méd. et de Thérap. appliquée*, t. XVII, Maloine éd., Paris, 1920.
- SÉZARY (A.). — La cuti-réaction à la tuberculine au cours des infections aiguës. *Gaz. des Hôp.*, 1913, p. 1789-1791.
- SIREDEY. — Tuberculose et grippe. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 février 1919.
- SORREL. — *Rev. de la Tub.*, t. II, n° 10, décembre 1936, p. 1189.
- SPOUJITCH (Vladimir). — Anergie dans les intoxications aiguës par la soude caustique. *C. R. Soc. Biol.*, 117, 1934, p. 39.
- STERN. — Tuberkulin-Kutaureaktion und Schwangerschaft. *Zeitschr. für Gyn. und Geb.*, t. III, 1905, p. 74.
- STÉVENIN (H.). — La coqueluche. Flammarion éd., 1926.
- TALON-CHEAUVEAU (M.), VALTIS (J.) et TALON (L. R.). — De l'influence de l'irradiation solaire sur l'allergie dermique à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, 97, 1927, p. 683.
- TEISSIER (P.). — Article « rougeole », *Nouveau Traité de Médecine*, t. II, Masson et Cie éd., 1922.
- TEISSIER (P.) et KINDBERG (L.). — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine au cours de la rougeole. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXX, 1911, p. 853.
- THÉVENOT (A.). — Contribution à l'étude du début de la tuberculose pulmonaire chez le nourrisson. *Thèse de Paris*, 1920.
- TROISIER (J.), DEVELAY (S.) et WEISS-ROUDINESCO (J.). — Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le B. C. G. *P. M.*, 30 janvier 1929, p. 137.

- TROISIÈRE (J.) et MONNEROT-DUMAINE. — Les limites de la spécificité de la cuti-réaction tuberculinique. *Rev. de la Tub.*, avril 1930, p. 425.
- TURQUÉTY (R.). — Cuti-réaction et généralisation tuberculeuse. *L'Hôpital*, avril (B) 1924, p. 246. *L'Hôpital*, juin (B) 1934, p. 428. *Gaz. méd. de France*, 4-15 juillet 1935, p. 606.
- USTVEDT (H. J.). — Etude des réactions obtenues avec la tuberculine. *Rev. de la Tub.*, t. XIII, février 1932, p. 121.
- VALTIS (J.) et PORTRET (A.). — De l'influence du facteur peau sur la cuti-réaction à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, 97, 9 juillet 1927, p. 345.
- VARIOT. — *Soc. pédiat.*, 19 mai 1908, p. 159.
- VIGNERON (H. A.). — Les diverses modalités de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte. *Thèse de Paris*, 1925.
- WEIL (M^{me}). — Contribution à l'étude de la grippe chez les tuberculeux pulmonaires ; épidémie 1918. Arnette, Paris, 1918.
- WEILL et PÉHU. — Article « coqueluche ». *Traité de path. méd. et de thérap. appliquée*, t. XVI, 1921.
- WEILL-HALLÉ. — Les réactions tuberculiques et leurs enseignements chez l'enfant, *Sem. Hôp. Paris*, 1^{er} février 1937, p. 69.
- WEISMANN-NETTER (R.). — Le syndrome biologique de la granulomatosose maligne. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 mai 1932, p. 856.
- WEISS (M.). — Recherches sur la sensibilisation locale engendrée par la tuberculine. *Ann. de méd. de Paris*, t. XVII, 1925, p. 408.
- WORINGER (P.) et SALA (T.). — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine. Sensibilité des différents territoires cutanés du corps humain. *C. R. Soc. Biol.*, 3, 12 juillet 1929, p. 38.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

FACTEURS DE NÉGATIVATION DE LA CUTI-RÉACTION CHEZ LE SUJET ALLERGIQUE	7
--	----------

CHAPITRE I. — FACTEURS GÉNÉRAUX	9
MALADIES INFECTIEUSES	9
AFFECTIONS DIVERSES	35
ÉTATS PHYSIOLOGIQUES	38
HYPERTHERMIE	43

CHAPITRE II. — FACTEURS LOCAUX	45
TROUBLES NERVEUX ET VASCULAIRES	45
ALTÉRATIONS DE LA PEAU	47

CHAPITRE III. — LES DIFFÉRENTES FORMES DE LA TUBERCULOSE	50
ANERGIE DES TUBERCULOSES GRAVES	50
NÉGATIVATION CHEZ LE SUJET EN BONNE SANTÉ APPARENTE	55

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS DE RÉACTIVATION PAR L'HISTAMINE DES CUTI- RÉACTIONS NÉGATIVÉES	63
Rappel physiologique	64
Historique	65
Recherches personnelles	70
Technique	70
Résultats	71
I. <i>Chez l'enfant non tuberculeux à cuti-réaction négative</i>	<i>71</i>
II. <i>Chez l'enfant nettement allergique</i>	<i>72</i>
III. <i>Chez l'enfant tuberculeux à cuti-réaction négative..</i>	<i>73</i>
IV. <i>Chez l'enfant présumé tuberculisé à cuti-réaction négative</i>	<i>83</i>
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	95

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 1-2-1938

